

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису*

ОЛЕКСІЄНКО ВЛАДИСЛАВ ВІТАЛІЙОВИЧ

УДК: 616.311.2:615.241

ДИСЕРТАЦІЯ

**МОРФОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ПЕРЕБУДОВИ СТРУКТУРНИХ
КОМПОНЕНТІВ ЯСЕН ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК**

22 – «Охорона здоров'я» ; спеціальність 222 – «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ **В. В. Олексієнко**

(підпис)

Науковий керівник: ПРОНІНА ОЛЕНА МИКОЛАЇВНА,
доктор медичних наук, професор

ПОЛТАВА 2026

АНОТАЦІЯ

Олексієнко В. В. Морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії комплексу харчових добавок – кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису. Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина, галузі знань 22 Охорона здоров'я – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2026.

Кваліфікаційна наукова праця присвячена дослідженню особливостей структурної перебудови і морфофункціональних змін структурних компонентів альвеолярної частини ясен та встановлення ступеня адаптивних, дистрофічно-дегенеративних змін, розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій організму білих щурів за умов комплексного впливу хімічних харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R) в експерименті.

Останніми роками споживання харчових добавок значно збільшилось. Це пов'язано, у першу чергу, з розширенням переліку дозволених до використання речовин, а перелік харчових продуктів без харчових добавок зменшується. Враховуючи, що органи ротової порожнини, включаючи ясна, перші контактують з хімічними харчовими добавками та враховуючи ризики щодо використання харчових добавок протягом життя актуальність даного дослідження не підлягає сумніву, а дане дослідження є своєчасним і має перспективи для теоретичної і клінічної медицини.

Для досягнення поставленої мети – простежити динаміку структурно-функціональних змін у компонентах альвеолярної частини ясен білих лабораторних щурів за умов впливу комплексу хімічних харчових добавок - у дослідженні було залучено 60 білих лабораторних щурів як експериментальних тварин. Об'єктом дослідження визначено прикріплену (альвеолярну) частину ясен білих лабораторних щурів та особливості її структурної організації, тоді як предметом – адаптаційно-компенсаторні та регенераторні процеси в структурних елементах прикріплених ясен за впливу на організм комплексу добавок (глутамат натрію, нітрит натрію, Понсо 4R).

У процесі виконання експерименту суворо дотримувалися міжнародно визнаних норм і вимог біоетики: положень Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та в інших наукових цілях» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001), а також Закону України №3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження» (зі змінами).

Дослідження виконано в межах планової науково-дослідної теми «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників» (№ 0118U004457), при цьому здобувач виступав співвиконавцем зазначеної НДР.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що на основі комплексного підходу із залученням сучасних методологічних принципів і методів дослідження уперше системно охарактеризовано динаміку структурно-функціональних змін компонентів альвеолярної частини ясен за дії комплексу хімічних харчових добавок.

За підсумками проведеної роботи сформульовано й аргументовано низку наукових положень та висновків, зокрема щодо підтвердження подібності структурної організації ясен людини та білих лабораторних щурів на макроскопічному, мікроскопічному й ультраструктурному рівнях. Це створює підґрунтя для подальшої екстраполяції отриманих експериментальних даних на організм людини під час пошуку підходів до корекції негативних ефектів комплексного впливу харчових добавок. Новизна роботи відображена у сформульованих наукових висновках і практичних рекомендаціях.

У науковій кваліфікаційній праці встановлено, що у тварин контрольної групи слизова оболонка прикріпленої частини ясен характеризується стабільними морфометричними параметрами: середня товщина епітелію – $(65,43 \pm 6,03)$ мкм, власної пластинки – $(114,55 \pm 9,63)$ мкм, а пошарова організація епітелію має сталі середні значення (роговий шар – $(2,71 \pm 0,15)$; зернистий – $(3,45 \pm 0,03)$; шипуватий – $(3,61 \pm 0,03)$; базальний – $(1,14 \pm 0,02)$). Визначено, що базові показники імуннокомпетентних клітин у складі строми у контролі

(середнє у 10 полях зору) становлять: макрофаги – $(2,12 \pm 0,19)$; лімфоцити – $(2,17 \pm 0,18)$; плазмоцити – $(2,19 \pm 0,20)$; мастоцити – $(2,23 \pm 0,12)$, що відображає фізіологічний рівень імунного гомеостазу тканин альвеолярної частини ясен.

Параметри гемомікроциркуляторного русла у групі контролю є референтними. Артеріоли: середній загальний діаметр становив $(18,15 \pm 0,31)$ мкм; середній діаметр просвіту визначався на рівні $(12,80 \pm 0,18)$ мкм, середня товщина мікросудинної стінки становила $(2,67 \pm 0,23)$ мкм. Капіляри: середній загальний діаметр становив $(6,42 \pm 0,22)$ мкм; середній діаметр просвіту визначався на рівні $(4,30 \pm 0,23)$ мкм; середня товщина мікросудинної стінки становила $(1,06 \pm 0,04)$ мкм. Вenuли: середній загальний діаметр становив $(18,65 \pm 0,16)$ мкм; середній діаметр просвіту визначався на рівні $(14,15 \pm 0,15)$; середня товщина мікросудинної стінки становила $(2,25 \pm 0,08)$ мкм.

Встановлено, що вже на ранніх термінах введення комплексу ХХД первинною мішенню ушкодження є епітелій ясен (переважно базальний і парабазальний шари), що супроводжується раннім пригніченням регенераторного потенціалу. Морфометрично визначено, що рання реакція має часову залежність: після 1 тижня товщина епітеліального шару зменшується у 1,35 рази ($p < 0,05$), і після 4 тижня зниження цього показника зберігається (у 1,13 рази; $p < 0,05$) на тлі тенденції до відновлення (зростання у 1,21 рази відносно 1 тижня; $p < 0,05$).

Визначено, що стромальний компонент у ранні терміни реагує протилежно до епітелію: товщина власної пластинки достовірно зростає у 1,56 рази ($p < 0,05$) вже після 1 тижня і залишається збільшеною у 1,56 рази після 4 тижня ($p < 0,05$), що підтверджує ранній розвиток структурної перебудови сполучної тканини.

Визначено, що на ранніх термінах експерименту виникає рання імунна реакція зі статистично значущим зростанням лімфоцитів після 1 тиждень (у 1,29 рази), плазмоцитів (у 1,25 рази) і особливо мастоцитів (у 2,13 рази; $p < 0,05$), тоді як макрофаги на цьому етапі не активувались. Після 4 тижня відмічалось наростання ознак гуморальної, хронізуючої ланки: плазмоцити були вищими у

1,77 рази ($p < 0,05$), а макрофаги у 1,12 рази ($p < 0,05$). Це свідчить що на ранніх термінах експерименту комплекс ХХД запускає швидку запальну фазу з елементами гіперчутливості (провідна роль мастоцитів) з подальшим переходом до імунного переформатування із залученням фагоцитарної (макрофаги) та гуморальної ланки (плазмоцити).

З'ясовано, що на пізніх термінах вплив комплексу ХХД призводить до прогресуючої структурної перебудови епітелію, а після 8 тижня морфометрично фіксується збільшення товщини епітеліального шару у 1,23 рази ($p < 0,05$). Також відбувається стійке стромальне потовщення: товщина власної пластинки є більшою за контроль після 8 тижнів у 1,48 рази, після 12 тижнів у 1,44 рази та після 16 тижнів у 1,46 рази ($p < 0,05$).

Встановлено додатково, що на пізніх термінах зберігається з тенденцією до наростання запально-реактивна перебудова клітинного мікрооточення, зокрема зростання кількості мастоцитів після 12 тижнів у 2,34 рази ($p < 0,05$).

На пізніх термінах імунна перебудова набуває характеру стійкого, прогресуючого хронічного запалення з домінуванням специфічної та гуморальної відповіді. Макрофаги демонстрували помірне зростання: після 12 тижнів у 1,21 рази, після 16 тижнів у 1,34 рази ($p < 0,05$). Лімфоцити мали тенденцію до поступового наростання з піком після 16 тижня у 2,04 рази ($p < 0,05$). Найбільш виразно зростала плазмоцитарна ланка: після 12 тижнів у 3,09 рази, після 16 тижнів у 3,57 рази ($p < 0,05$), що відповідає тривалій антигенній стимуляції та напруженню місцевого імунного гомеостазу. Мастоцити також зростали: після 8 тижнів у 1,07 рази, після 12 тижнів у 2,34 рази ($p < 0,05$). Це свідчить, що при тривалому впливі комплексу ХХД формується стійкий хронічний імунозапальний процес у тканинах ясен з прогресуючим залученням клітинної відповіді (лімфоцити, макрофаги), чітким домінуванням гуморальної ланки (виражена плазмоцитарна інфільтрація) та підтримці мікросудинних та медіаторних механізмів запалення (мастоцити).

Визначено, що мікроциркуляторні порушення на ранніх термінах мають фазний характер: після 1 тижня капіляри звужуються (зменшення загального

діаметра у 1,12 рази; $p < 0,05$), тоді як після 4 тижнів формується дилатація (зростання діаметра просвіту у 1,61 рази відносно контролю та у 1,74 рази відносно 1-го тижня; $p < 0,05$) із потовщенням мікросудинної стінки капілярів у 1,64 рази ($p < 0,05$).

Встановлено додатково, що венулярна ланка після 4 тижнів зберігає ознаки дисфункції відтоку: діаметр просвіту венул у порівнянні з контролем зменшується у 1,03 рази ($p < 0,05$), а товщина їх стінки після 1 тижня зменшується у 1,13 рази ($p < 0,05$).

З'ясовано, що на пізніх термінах формуються стійкі розлади кровообміну в обмінній ланці ГМЦР: діаметр капілярів зменшується після 12 тижня у 1,13 рази ($p < 0,05$) і після 16 тижня у 1,07 рази ($p < 0,05$), що відображає хронізацію мікроциркуляторної недостатності. Також встановлено, що ємнісна та резистивна ланки демонструють фазні компенсаторні коливання: венули дилатують після 8 тижня у 1,15 рази та після 16 тижня у 1,19 рази ($p < 0,05$), а артеріоли дилатують після 12 тижня у 1,09 рази та після 16 тижня у 1,12 рази ($p < 0,05$).

Встановлено, що на пізніх термінах проліферативна активність епітелію має характер реактивної перебудови: після 8 тижнів кількість Кі-67-імуннопозитивних клітин зростає у 1,47 рази ($p < 0,05$), а після 12 тижнів – у 1,88 рази ($p < 0,05$) відносно контролю. Подальша динаміка проліферації характеризується хвилеподібністю (реактивне підвищення з наступною тенденцією до редукції відносно попереднього терміну), що узгоджується з фазністю мікроциркуляторних змін.

Встановлено, що тривале введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок на тлі нітритної інтоксикації супроводжується наростанням оксидативного стресу в тканинах прикріпленої частини ясен, що проявляється статистично значущими змінами концентрації МДА у динаміці експерименту.

Доведено, що нітрозативне навантаження у тканинах ясен зростає паралельно із процесами ліпопероксидації: концентрація нітритів достовірно

перевищує контрольні значення на ранніх термінах і досягає максимальних рівнів на 12-16 тижнях, що відповідає формуванню стійкої нітритної інтоксикації.

Обґрунтовано фазний характер змін біохімічних маркерів (рання активація, відносна компенсація на 4-8 тижнях і декомпенсація на 12-16 тижнях), що відображає виснаження антиоксидантно-детоксикаційних механізмів за умов тривалого токсичного впливу при введенні лабораторним тваринам комплексу ХХД.

Ключові слова дисертації: ясна, періодонтальна зв'язка, слизова оболонка, сполучна тканина, строма, харчові добавки, морфологічні зміни, кровоносне мікроциркуляторне русло, пародонт, періодонт, запалення, фактори ризику, цитокіни, імунногістохімічні маркери, оксидативний і нітрозативний стрес.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Коваль ЯВ, Білаш СМ, Коваль ЮП, Петренко РВ, Олійніченко ЯО, ... Олексієнко ВВ. Сучасні погляди на процеси ремоделювання структурних компонентів органів порожнини рота при дії комплексу харчових добавок. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3(161):53-56. DOI: [10.29254/2077-4214-2021-3-161-53-56](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-53-56) (Олексієнком В.В. був проведений матаналіз першоджерел наукової літератури, проаналізовано їх зміст, проведена каталогізація наукової джерел, визначено наявні в науковій літературі дані стосовно дисертаційного дослідження, проведений їх аналіз і підготовлено матеріал до друку). **Фахове видання категорії Б;**

2. Oleksiienko VV, Bilash SM. Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2022;4(167):302-306. DOI: <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2022-4->

[167-302-306](#) (Олексієнком В.В. було проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, проведені основні методи дослідження, статистичну обробку і аналіз результатів підготовлено матеріал до друку). **Фахове видання категорії Б;**

3. Oleksiienko VV, Bilash SM. Morphological changes in the arterioles of the haemomicrocirculatory bed of the gingival mucosa under prolonged exposure to food additives. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;3(170):412-416. DOI: [10.29254/2077-4214-2023-3-170-412-416](#) (Олексієнком В.В. було проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, проведені основні методи дослідження, статистичну обробку і аналіз результатів підготовлено матеріал до друку). **Фахове видання категорії Б;**

4. Oleksiienko VV, Bilash SM. Remodeling of morphological and functional parameters of the gums and elements of the haemomicrocirculatory bed under the influence of food additives complex. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):199-203. DOI: [10.26724/2079-8334-2024-3-89-199-203](#) (Олексієнком В.В. було проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, проведені основні методи дослідження, статистичну обробку і аналіз результатів підготовлено матеріал до друку). **WoS**

5. Oleksiienko VV, Bilash SM. Remodelling of morphological and functional parameters of the gums under the influence of food additives complex. World of Medicine and Biology. 2025;4(94):203-216. DOI: [10.26724/2079-8334-2025-4-94-156-160](#) (Олексієнком В.В. було проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, проведені основні методи дослідження, статистичну обробку і аналіз результатів підготовлено матеріал до друку). **WoS**

6. Олексієнко ВВ, Білаш СМ. Оцінка розвитку оксидативного стресу в тканинах ясен на тлі нітритної інтоксикації при дії комплексу хімічних харчових добавок. Вісник проблем біології і медицини. 2025;4(179):334-342. DOI: [10.29254/2077-4214-2025-4-179-334-342](#) (Олексієнком В.В. було проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу,

проведені основні методи дослідження, статистичну обробку і аналіз результатів підготовлено матеріал до друку). **Фахове видання категорії Б;**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Олексієнко ВВ. Морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження). Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С. Ю. Масловського; 2020 Вер 23-25; Харків. Харків: ХНМУ; 2020. с. 113-115. *(Олексієнком В.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

8. Oleksienko VV, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko YO, Donchenko SV. Morphological and morphometric changes of the gingival epithelium during long-term exposure to a complex of food additives. Materials of the specialized scientific and practical conference for the 100th anniversary of Academician Zarifa Aliyeva; 2023 Mar 18; Azerbaijan: Baku; 2023. p. 88-89. *(Олексієнком В.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

9. Олексієнко ВВ, Білаш СМ. Морфологічні зміни судин епітелію ясен при тривалій дії на них комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини»; 2023 Жовт 19-20; Полтава. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2023. с. 122-123. *(Олексієнком В.В. було особисто проведено експериментальну частину роботи, забір матеріалу, опис, аналіз та узагальнення результатів дослідження і підготовлено матеріали до друку).*

10. Олексієнко ВВ, Білаш СМ. Морфологічні зміни епітелію ясен при тривалій дії комплексу харчових добавок. Матеріали Восьмої Всеукраїнської

науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2024 Лист 6-8; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 106-107. *(Олексієнком В.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).*

11. Олексієнко ВВ, Білаш СМ, Проніна ОМ, Коптев ММ, Пирог-Заказникова АВ, Донченко СВ, та ін. Морфологічні зміни в стінках капілярів ясен щурів при дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична Наука – 2024; 2024 Груд 5; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 65-66. *(Олексієнком В.В. було проаналізовано літературу, проведено експериментальне моделювання даної патології, виконано забір матеріалу, проведено статистичну обробку та аналіз результатів, підготовлено матеріали до друку).*

ANNOTATION

Oleksiienko V. V. Morphological aspects of the remodeling of the structural components of the gingiva under the influence of a complex of food additives – qualifying scientific work on the rights of the manuscript. Thesis for the degree of Doctor of Philosophy (specialty 222 Medicine, field of knowledge 22 Health Care) – Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2026.

The qualifying scientific work is devoted to the study of the features of structural remodeling and morphofunctional changes in the structural components of the alveolar part of the gingiva and to determining the degree of adaptive and dystrophic-degenerative changes, as well as the development of compensatory-adaptive reactions in the bodies of white rats under conditions of the combined exposure to chemical food additives (monosodium glutamate, sodium nitrite, Ponceau 4R) in an experimental setting.

In recent years, the consumption of food additives has increased significantly. This is primarily due to the expansion of the list of substances approved for use, while

the range of food products without additives is decreasing. Considering that the organs of the oral cavity, including the gingiva, are the first to come into direct contact with chemical food additives, and taking into account the risks associated with lifelong exposure to such additives, the relevance of this study is beyond doubt. The present research is timely and holds promise for both theoretical and clinical medicine.

To achieve the stated objective – to trace the dynamics of structural and functional changes in the components of the alveolar part of the gingiva of white laboratory rats under exposure to a complex of chemical food additives – 60 white laboratory rats were included in the study as experimental animals. The object of the study was defined as the attached (alveolar) part of the gingiva of white laboratory rats and the features of its structural organization, whereas the subject of the study comprised adaptive-compensatory and regenerative processes in the structural elements of the attached gingiva under the influence of a complex of additives (monosodium glutamate, sodium nitrite, Ponceau 4R).

During the experiment, internationally recognized bioethical standards and requirements were strictly observed, including the provisions of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), the General Ethical Principles of Animal Experiments (Kyiv, 2001), as well as the Law of Ukraine No. 3447-IV “On Protection of Animals from Cruelty” (as amended).

The study was carried out within the framework of the planned research project “Patterns of Morphogenesis of Organs, Tissues, and Vascular-Nervous Structures in Normal Conditions, in Pathology, and under the Influence of External Factors” (No. 0118U004457), in which the PhD student served as a co-investigator.

The scientific novelty of the obtained results lies in the fact that, based on a comprehensive approach involving modern methodological principles and methods, the dynamics of structural and functional changes in the components of the alveolar part of the gingiva under the action of a complex of chemical food additives were systematically characterized for the first time.

Based on the results of the conducted study, a number of scientific statements and conclusions were formulated and substantiated, in particular regarding the confirmation of the similarity of the structural organization of human gingiva and that of white laboratory rats at the macroscopic, microscopic, and ultrastructural levels. This provides a basis for the further extrapolation of the obtained experimental data to the human body in the search for approaches to correcting the negative effects of the combined exposure to food additives. The novelty of the work is reflected in the formulated scientific conclusions and practical recommendations.

The scientific qualification study established that in animals of the control group, the mucosa of the attached part of the gingiva is characterized by stable morphometric parameters: the mean epithelial thickness was $(65.43 \pm 6.03) \mu\text{m}$, the lamina propria thickness was $(114.55 \pm 9.63) \mu\text{m}$, and the layered organization of the epithelium demonstrated consistent mean values (stratum corneum – (2.71 ± 0.15) ; stratum granulosum – (3.45 ± 0.03) ; stratum spinosum – (3.61 ± 0.03) ; basal layer – (1.14 ± 0.02)). It was determined that the baseline indices of immunocompetent cells within the stroma in the control group (mean per 10 fields of view) were as follows: macrophages – (2.12 ± 0.19) ; lymphocytes – (2.17 ± 0.18) ; plasma cells – (2.19 ± 0.20) ; mast cells – (2.23 ± 0.12) , reflecting the physiological level of immune homeostasis in the tissues of the alveolar part of the gingiva.

The parameters of the hemomicrocirculatory bed in the control group are considered reference values. Arterioles: the mean total diameter was $(18.15 \pm 0.31) \mu\text{m}$; the mean luminal diameter was $(12.80 \pm 0.18) \mu\text{m}$; and the mean thickness of the microvascular wall was $(2.67 \pm 0.23) \mu\text{m}$. Capillaries: the mean total diameter was $(6.42 \pm 0.22) \mu\text{m}$; the mean luminal diameter was $(4.30 \pm 0.23) \mu\text{m}$; and the mean thickness of the microvascular wall was $(1.06 \pm 0.04) \mu\text{m}$. Venules: the mean total diameter was $(18.65 \pm 0.16) \mu\text{m}$; the mean luminal diameter was $(14.15 \pm 0.15) \mu\text{m}$; and the mean thickness of the microvascular wall was $(2.25 \pm 0.08) \mu\text{m}$.

It was established that already at the early stages of administration of the complex of chemical food additives, the primary target of injury is the gingival epithelium (predominantly the basal and parabasal layers), which is accompanied by

early suppression of regenerative potential. Morphometric analysis demonstrated that the early response is time-dependent: after 1 week, the thickness of the epithelial layer decreased by 1.35 times ($p<0.05$), and after 4 weeks, this decrease persisted (by 1.13 times; $p<0.05$) against a background of a tendency toward recovery (an increase of 1.21 times relative to week 1; $p<0.05$).

It was determined that the stromal component in the early stages responds oppositely to the epithelium: the thickness of the lamina propria significantly increased by 1.56 times ($p<0.05$) as early as after 1 week and remained elevated by 1.56 times after 4 weeks ($p<0.05$), confirming the early development of structural remodeling of the connective tissue.

It was determined that at the early stages of the experiment an early immune response developed with a statistically significant increase in lymphocytes after 1 week (by 1.29 times), plasma cells (by 1.25 times), and especially mast cells (by 2.13 times; $p<0.05$), whereas macrophages were not activated at this stage. After 4 weeks, there was a progression of features characteristic of the humoral, chronically evolving component: plasma cells were increased by 1.77 times ($p<0.05$), and macrophages by 1.12 times ($p<0.05$). This indicates that in the early stages of the experiment, the complex of chemical food additives triggers a rapid inflammatory phase with elements of hypersensitivity (with a leading role of mast cells), followed by a transition to immune remodeling involving both the phagocytic component (macrophages) and the humoral component (plasma cells).

It was established that at later stages, exposure to the complex of chemical food additives leads to progressive structural remodeling of the epithelium, and after 8 weeks, a morphometric increase in epithelial thickness by 1.23 times ($p<0.05$) was recorded. Persistent stromal thickening was also observed: the thickness of the lamina propria exceeded control values after 8 weeks by 1.48 times, after 12 weeks by 1.44 times, and after 16 weeks by 1.46 times ($p<0.05$).

Additionally, it was found that at later stages, inflammatory-reactive remodeling of the cellular microenvironment persisted with a tendency toward progression, in particular an increase in mast cells after 12 weeks by 2.34 times ($p<0.05$).

At later stages, immune remodeling acquired the characteristics of a stable, progressive chronic inflammatory process with predominance of specific and humoral responses. Macrophages demonstrated a moderate increase: after 12 weeks by 1.21 times, and after 16 weeks by 1.34 times ($p < 0.05$). Lymphocytes showed a gradual upward trend, reaching a peak after 16 weeks at 2.04 times the control values ($p < 0.05$). The plasma cell component exhibited the most pronounced increase: after 12 weeks by 3.09 times, and after 16 weeks by 3.57 times ($p < 0.05$), corresponding to prolonged antigenic stimulation and strain on local immune homeostasis. Mast cells also increased: after 8 weeks by 1.07 times, and after 12 weeks by 2.34 times ($p < 0.05$). These findings indicate that prolonged exposure to the complex of chemical food additives results in the formation of a persistent chronic immunoinflammatory process in gingival tissues, characterized by progressive involvement of the cellular response (lymphocytes, macrophages), clear predominance of the humoral component (marked plasma cell infiltration), and maintenance of microvascular and mediator mechanisms of inflammation (mast cells).

It was determined that microcirculatory disturbances at the early stages are phase-dependent: after 1 week, capillary constriction occurs (a 1.12-fold decrease in total diameter; $p < 0.05$), whereas after 4 weeks, dilation develops (a 1.61-fold increase in luminal diameter relative to control and a 1.74-fold increase relative to week 1; $p < 0.05$), accompanied by a 1.64-fold thickening of the capillary microvascular wall ($p < 0.05$).

Additionally, it was established that the venular component after 4 weeks retains signs of outflow dysfunction: the luminal diameter of venules decreases by 1.03 times compared with control ($p < 0.05$), and the thickness of the venular wall after 1 week decreases by 1.13 times ($p < 0.05$).

It was found that at later stages, persistent disturbances of blood exchange develop in the exchange component of the hemomicrocirculatory bed: the capillary diameter decreases after 12 weeks by 1.13 times ($p < 0.05$) and after 16 weeks by 1.07 times ($p < 0.05$), reflecting the chronification of microcirculatory insufficiency. It was also established that the capacitive and resistive components demonstrate phase-

dependent compensatory fluctuations: venules dilate after 8 weeks by 1.15 times and after 16 weeks by 1.19 times ($p < 0.05$), whereas arterioles dilate after 12 weeks by 1.09 times and after 16 weeks by 1.12 times ($p < 0.05$).

It was determined that at later stages, the proliferative activity of the epithelium is characterized by reactive remodeling: after 8 weeks, the number of Ki-67-immunopositive cells increases by 1.47 times ($p < 0.05$), and after 12 weeks by 1.88 times ($p < 0.05$) relative to control. The subsequent dynamics of proliferation exhibit a wave-like pattern (reactive elevation followed by a tendency toward reduction relative to the preceding time point), consistent with the phase-dependent nature of microcirculatory changes.

It was established that prolonged administration of a complex of chemical food additives to laboratory animals against the background of nitrite intoxication is accompanied by an increase in oxidative stress in the tissues of the attached part of the gingiva, as evidenced by statistically significant dynamic changes in MDA concentration throughout the experiment.

It was demonstrated that nitrosative load in gingival tissues increases in parallel with lipid peroxidation processes: nitrite concentrations significantly exceed control values at the early stages and reach maximal levels at 12-16 weeks, corresponding to the development of persistent nitrite intoxication.

The phase-dependent nature of changes in biochemical markers (early activation, relative compensation at 4-8 weeks, and decompensation at 12-16 weeks) was substantiated, reflecting the exhaustion of antioxidant and detoxification mechanisms under conditions of prolonged toxic exposure following administration of the complex of chemical food additives to laboratory animals.

Key words of the thesis: gingiva, periodontal ligament, mucous membrane, connective tissue, stroma, food additives, morphological changes, blood microcirculatory bed, periodontium, periodontal tissues, inflammation, risk factors, cytokines, immunohistochemical markers, oxidative and nitrosative stress.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЇ, ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ	2
ЗМІСТ	16
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	31
1.1 Захворювання органів ротової порожнини – важлива медико-соціальна проблема	31
1.2 Структурна організація періодонту в нормі та при дії екзогенних та ендогенних чинників	37
1.3 Вплив та механізм дії хімічних харчових добавок на структурну організацію органів ротової порожнини та систем органів в цілому	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	57
2.1 Дизайн експериментального дослідження	57
2.2 Методичний підхід до експериментального моделювання впливу комплексу харчових добавок	59
2.3 Методика забору біологічного матеріалу для подальшого вивчення	61
2.4 Методи дослідження та їх обґрунтування	62
2.4.1 Морфометрія кровоносних судин та структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів	62
2.4.2 Гістологічне дослідження ясен білих лабораторних щурів	64
2.4.3 Імунногістохімічний метод дослідження ясен білих лабораторних щурів	66
2.4.4 Електронномікроскопічне дослідження структурних компонентів ясен лабораторних тварин	68

2.4.5 Реконструктивні методи дослідження ясен білих лабораторних щурів	69
2.4.6 Біохімічні методи дослідження	71
2.4.7 Статистичне оцінювання отриманих результатів експериментального дослідження	72
РОЗДІЛ 3. МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЯСЕН ЩУРІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ТВАРИН	75
3.1 Структурна організація ясен білих лабораторних щурів контрольної групи.	76
3.2 Особливості гемомікроциркуляторного русла ясен білих лабораторних щурів контрольної групи	87
3.3 Проліферативна активність структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів контрольної групи	97
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ЯСЕН БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ КОРОТКОЧАСНОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	102
4. 1 Структурна перебудова ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження	103
4. 2 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла ясен білих щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок на ранніх термінах експериментального дослідження	119
4. 3 Зміни проліферативної активності структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження	133

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЯСЕН БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	141
5. 1 Структурна перебудова ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	142
5. 2 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла ясен білих щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок на пізніх термінах експериментального дослідження	168
5. 3 Зміни проліферативної активності структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження	180
РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА НІТРИТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ТКАНИНАХ ЯСЕН ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК	189
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	198
ВИСНОВКИ	210
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	215
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	217
ДОДАТКИ	239

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

ГМЦР – гемомікроциркуляторне русло;

***** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з контрольними показниками;

****** – статистично значуща різниця при $p < 0,05$ у порівнянні з попереднім терміном спостереження;

ГЕПС – гладка ендоплазматична сітка;

грЕПС – гранулярна ендоплазматична сітка;

ХХД – хімічні харчові добавки в комплексі;

Кі67 – імунногістохімічний маркер проліферативної активності;

БНЛЩ – білі нелінійні лабораторні щури;

СОПР – слизова оболонка порожнини рота;

NO – оксид азоту;

МДА – малоновий діальдегід;

ММП – матриксні металопротеїнази;

ВСТУП

Актуальність та обґрунтування вибору теми дослідження. Сьогодні, коли попит на продукти харчування невідомо зростає, виробники шукають різноманітні способи пришвидшення виробничих процесів і продовження терміну зберігання своєї продукції. Для розв'язання таких завдань вони активно застосовують різні хімічні речовини. Хоча значна частина добавок є безпечною, деякі з них можуть викликати, у чутливих до них людей, алергічні реакції, метаболічні розлади, а при тривалому вживанні – хронічні захворювання [1, 2].

На перший погляд деякі харчові добавки мають корисні властивості. Наприклад, запобігають псуванню харчових продуктів, покращують їх смак і зовнішній вигляд, але їх корисність або шкідливість є дуже суперечливою і недостатньо вивченою [3-5], а їх дія у комплексі не відома взагалі. Відмічають підвищення ризику виникнення алергічних реакцій, пухлин чи інших негативних ефектів при постійному вживанні добавок. Однак важливо усвідомлювати, що вплив будь-якої хімічної речовини на організм людини залежить від кількох факторів, зокрема від індивідуальних особливостей, кількості речовини та тривалості впливу [6].

Останніми роками споживання харчових добавок значно збільшилось. Це пов'язано, у першу чергу, з розширенням переліку дозволених до використання речовин. Перелік харчових продуктів без харчових добавок зменшується [7].

В Україні використання харчових добавок регулюється чинним законодавством. У першу чергу це наказ Міністерства охорони здоров'я № 133 від 26.01.2024, де чітко прописано поняття “добавка”, межі та кількість її норми, яку можна використовувати без шкоди для здоров'я [8].

Найбільш широко з харчових добавок виробники використовують глютамат натрію (E621), нітрит натрію (E250) та Понсо 4R (E124). Цей факт веде до того, що ми найкраще обізнані з негативним впливом на організм цих сполук. Наприклад, глютамат натрію при систематичному його споживанні у великій

кількості спричиняє так званий “синдром китайського ресторану”: почервоніння обличчя, шиї, ділянки рота, прискорене серцебиття, головний біль [9].

Враховуючи, що органи ротової порожнини перші контактено зустрічають хімічні харчові добавки, та зважаючи на описані вище фактори ризику щодо використання харчових добавок актуальність даного дослідження не підлягає сумніву а дане дослідження є своєчасним і має перспективи для теоретичної і клінічної медицини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертація виконана відповідно до плану Полтавського державного медичного університету і є фрагментом науково-дослідницької роботи Полтавського державного медичного університету «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом екзогенних чинників» (№ держреєстрації 0118U004457), а автор дисертаційного дослідження визначив основні процеси ремоделювання структурних компонентів прикріпленої частини ясен при дії комплексу хімічних харчових добавок.

Мета дослідження: визначити динаміку структурно-функціональних змін структурних компонентів альвеолярної частини ясен білих лабораторних щурів за умов дії комплексу хімічних харчових добавок.

Завдання дослідження:

1. Визначити мікроскопічну, ультраструктурну, морфометричну та імуногістохімічну організацію прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів контрольної групи;
2. Простежити морфологічні зміни у структурних компонентах альвеолярної частини ясен білих лабораторних щурів при впливі комплексу харчових добавок на ранніх термінах експериментального дослідження;
3. Дослідити морфологічні зміни структурних компонентів прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження;

4. Визначити вплив комплексу хімічних харчових добавок на морфологічні та морфометричні компенсаторно-приспосувальні зміни елементів ГМЦР прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження;

5. Встановити вплив комплексу хімічних харчових добавок на морфологічні та морфометричні компенсаторно-приспосувальні зміни елементів ГМЦР прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження;

6. Дослідити зміни проліферативної активності структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження;

7. Визначити зміни проліферативної активності структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження;

8. Оцінити розвиток оксидативного стресу та нітритної інтоксикації в тканинах прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів при дії комплексу хімічних харчових добавок.

Об'єкт дослідження – прикріплена частина ясен білих лабораторних щурів та особливості її структурної організації.

Предмет дослідження – адаптаційно-компенсаторні та регенераторні реакції структурних компонентів прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів за умов контактного і системного впливу комплексу хімічних харчових добавок (глутамат натрію, нітрит натрію, Понсо 4R).

Методи дослідження:

- **Гістологічний метод** застосовано для мікроскопічної оцінки загальної морфології та виявлення ознак структурно-функціональної перебудови прикріпленої частини ясен у тварин контрольної й експериментальних груп;

- **Електронномікроскопічний метод** використано з метою аналізу субмікроскопічних характеристик тканин і уточнення проявів структурно-функціональних змін у контрольній та експериментальних групах;
- **Імуногістохімічний метод** проведено для ідентифікації клітинних популяцій, продуктів їх синтезу та відповідних рецепторів у структурних елементах альвеолярної частини ясен;
- **Реконструктивний метод** застосовано для відтворення і візуалізації форми, розмірів та просторових взаємовідношень складових прикріпленої частини ясен на мікроскопічному рівні;
- **Морфометричний метод** використано для кількісного аналізу змін структурних компонентів прикріплених ясен і оцінювання гемодинамічних зрушень у кровоносних судинах;
- **Статистичний метод** забезпечив перевірку достовірності отриманих кількісних результатів.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що на основі комплексного підходу із залученням сучасних методів дослідження визначено динаміку структурно-функціональних змін у компонентах альвеолярної частини ясен за умов впливу комплексу хімічних харчових добавок. За підсумками роботи сформульовано й обґрунтовано наукові положення та висновки, зокрема щодо підтвердження подібності структурної організації ясен людини та білих лабораторних щурів на макроскопічному, мікроскопічному й ультраструктурному рівнях. Це створює підґрунтя для подальшої інтерпретації експериментальних даних у контексті людини під час пошуку підходів і засобів корекції негативних ефектів комплексного впливу харчових добавок.

Наукова новизна відображена у сформульованих висновках і практичних рекомендаціях, серед яких найбільш значущими є такі:

уперше:

- встановлено, що комбінований вплив комплексу хімічних харчових добавок спричиняє цілісну, стадійну перебудову тканин прикріпленої частини

ясен, яка охоплює епітеліальний та сполучнотканинний компоненти й характеризується послідовною зміною реактивних, компенсаторно-приспосувальних і дезадаптаційних проявів.

- визначено, що мікроциркуляторні порушення при дії комплексу ХХД мають фазний характер судинних реакцій із переходом від початкових реакцій резистивної ланки до подальшої дилатаційно-ремоделювальної перебудови, що доводить напруження та обмеженість адаптаційних механізмів гемомікроциркуляції в яснах.

- обґрунтовано, що ремоделювання обмінної ланки ГМЦР супроводжується структурною перебудовою капілярної стінки, яка відображає порушення тканинного метаболізму та трансмембранного обміну в умовах токсичного навантаження й виступає одним із ключових морфологічних механізмів прогресування ушкодження.

- доведено, що клітинні реакції сполучнотканинної основи ясен за умов тривалого впливу комплексу харчових добавок є послідовними та багатофазними: від переважання ранньої запальної відповіді до формування компенсаторно-адаптаційних імунних реакцій, що підтверджує імунозалежний характер підтримання тканинних змін.

- доведено, що проліферативна відповідь тканин прикріпленої частини ясен є нерівномірною та стадійно зумовленою: на окремих етапах реакція є обмеженою, а при тривалому впливі формується фазність проліферативно-репаративних процесів із тенденцією до виснаження репаративного потенціалу, що обґрунтовує прогресування дезорганізації тканин на кінець експериментального дослідження.

- встановлено, що тривалий вплив комплексу хімічних харчових добавок призводить до пізньотермінового ремоделювання епітеліального пласта з порушенням стратифікації, дезорганізацією клітинної архітекtonіки та розвитком дегенеративних змін, що доводить формування хронічного ушкодження слизової оболонки.

- встановлено, що за умов пролонгованого токсичного навантаження в епітелії можливі псевдопухлинні і проліферативні перебудови базального шару, що обґрунтовує якісно новий рівень патологічної трансформації епітелію при тривалому введенні комплексу хімічних харчових добавок.

- встановлено формування в тканинах ясен оксидативного та нітрозативного стресу при тривалій дії комплексу харчових добавок та обґрунтовано, що між цими компонентами виникає взаємопідсилюючий механізм, який підтримує прогресування ушкодження і доведено, що біохімічні маркери є кількісним відображенням системної стрес-реакції, що створює патогенетичну основу для розуміння морфологічних проявів ремоделювання структурних компонентів ясен.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані у дисертаційній роботі результати мають прикладну цінність для експериментальної морфології, патологічної анатомії та токсикології, оскільки формують відтворений комплекс кількісних і якісних критеріїв оцінки ушкодження тканин прикріпленої частини ясен за умов комбінованого впливу хімічних харчових добавок, а також забезпечують патогенетично обґрунтовану інтерпретацію стадійності процесу в динаміці.

З точки зору практичної значимості та прикладної цінності **обґрунтовано:**

- що сукупність морфометричних характеристик епітеліального шару може застосовуватися, як об'єктивний кількісний інструмент для ранньої верифікації ушкодження слизової оболонки ясен і оцінки спрямованості компенсаторних змін у динаміці;

- що стандартизована оцінка стану гемомікроциркуляторного русла (резистивної, обмінної та ємнісної ланок) є практично придатним критерієм визначення тяжкості та стадійності мікроциркуляторних порушень при токсичному впливі;

- що аналіз клітинного складу запального інфільтрату сполучнотканинної основи ясен є інформативним прикладним підходом для

інтерпретації фазності запалення та активності імунної відповіді при комбінованому введенні харчових добавок;

- що визначення проліферативної активності за даними імуногістохімічних маркерів може використовуватися, як практичний критерій оцінки репаративного потенціалу тканини ясен і прогнозування перебігу морфологічних змін;

- що комплексна морфологічна оцінка епітеліального шару, включно з поверхневими та камбіальними відділами, у поєднанні з аналізом строми та виявленням епітеліальних конгломератів та псевдопухлинних перебудов становить стандартизовану модель верифікації хронічного токсично-індукованого ушкодження слизової оболонки ясен;

- що біохімічна оцінка маркерів оксидативного та нітрозативного стресу в тканинах ясен, у поєднанні з морфологічними дослідженнями, забезпечує об'єктивний моніторинг токсичного навантаження та підвищує доказовість патогенетичних висновків, зокрема завдяки обов'язковому врахуванню нітрозативного компонента як модифікатора тканинного ушкодження.

За результатами виконаного дослідження обґрунтовано доцільність удосконалення державних підходів до регулювання та профілактики негативного впливу комбінованого застосування хімічних харчових добавок у харчових продуктах, а також необхідність посилення міжсекторальних профілактичних заходів у системі харчування населення України.

Рекомендується ініціювати фаховий перегляд чинної національної нормативно-правової бази щодо використання хімічних харчових добавок із акцентом на обмеження або поетапне вилучення з харчових продуктів їх небажаних концентрацій і небезпечних комбінацій.

Рекомендується модернізувати та оптимізувати комплексні підходи в організації харчування населення України шляхом упровадження системних профілактичних рішень, спрямованих на нівелювання деструктивної дії

комплексного впливу хімічних харчових добавок (регуляторні, організаційні, контрольні та освітні заходи).

Ключові результати дисертаційного дослідження інтегровано в освітній процес і використано в науково-дослідній діяльності профільних кафедр закладів вищої освіти України:

- кафедра морфології Сумського державного університету (затв. 10.11.2023);
- кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (затв. 19.10.2023);
- кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (затв. 21.11.2023);
- кафедра анатомії людини Харківського національного медичного університету (затв. 24.10.2023);
- кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (затв. 10.10.2023);
- кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету (затв. 26.10.2023);
- кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії Буковинського державного медичного університету (затв. 31.10.2023);
- кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (затв. 03.11.2023);
- кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (затв. 09.11.2023);
- кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 06.11.2023);
- кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету (затв. 31.05.2024);

- кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (затв. 27.12.2023);

Таким чином, в цілому, проведено **12 упроваджень** результатів дослідження, які наведені у додатках до дисертації.

Особистий внесок здобувача. Подана наукова кваліфікаційна робота є самостійно виконаним дослідженням здобувача. У процесі її підготовки автором здійснено аналіз і систематизацію наукових джерел за тематикою роботи, сформульовано мету, визначено завдання, а також окреслено об'єкт і предмет дослідження.

Здобувачем виконано експериментальну частину роботи, організовано та проведено забір матеріалу для подальших морфометричних, гістологічних, імуногістохімічних та електронномікроскопічних досліджень. Автором проведено мікрофотографування гістологічних препаратів і підготовлено їх науковий опис з метою оцінки змін структурних компонентів прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів після дії комплексу харчових добавок. Крім того, здобувач виконав морфометричну обробку та статистичний аналіз отриманих даних і забезпечив оформлення відповідних розділів дисертації.

Внесок співавторів публікацій, виконаних у співавторстві, полягав у науковому консультуванні, обговоренні методичних підходів до експерименту і наданні технічної допомоги під час підготовки матеріалів до друку таким чином внесок здобувача є визначальним.

Практичні рекомендації та висновки сформульовано спільно з науковим керівником, який на всіх етапах дослідження забезпечував консультативний супровід. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано експериментальний матеріал автора, а його участь у виконанні цих досліджень є провідною.

Апробація результатів дисертації здійснювалася шляхом публічного представлення та обговорення ключових наукових положень і висновків

дослідження. Отримані результати були оприлюднені у вигляді доповідей і тез на:

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С.Ю. Масловського (23-25 вересня 2020 року, Харків);
- Науково-практичній конференції до 100-річчя від дня народження академіка Заріфи Алієвої (18 березня 2023 року, Азербайджан, Баку);
- Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (19-20 жовтня 2023, Полтава);
- Восьмій Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (6-8 листопада 2024 року, Дніпро).
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична Наука» (5 грудня 2024 року, Полтава).

Публікації. За результатами виконання наукової кваліфікаційної праці підготовлено та опубліковано 11 наукових робіт. Із них 6 становлять статті у фахових виданнях: 4 публікації оприлюднено в наукових журналах, які на момент виходу друком були включені до переліку наукових фахових видань України категорії Б; ще 2 статті надруковано у періодичних наукових виданнях, що індексуються у наукометричній базі **Web of Science**. Окрім цього, 5 робіт представлено у вигляді тез у матеріалах збірників конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій національного й міжнародного рівнів.

Структура та обсяг дисертаційної роботи. Дисертацію виконано за традиційною (класичною) структурою; текст викладено державною мовою і становить 254 сторінки друкованого тексту. Робота містить анотації українською та англійською мовами, зміст і перелік умовних скорочень, вступ, аналітичний огляд літературних джерел, розділ «Матеріали та методи дослідження», чотири розділи з результатами власних досліджень, розділ

«Аналіз і узагальнення результатів», висновки, список використаних джерел, практичні рекомендації та додатки. Для наочності дисертацію проілюстровано 86 рисунками, наведено 6 формул і 4 таблиці. Перелік цитованої літератури включає 190 першоджерел.

РОЗДІЛ 1.

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Захворювання органів ротової порожнини – важлива медико-соціальна проблема

Стан стоматологічного здоров'я є одним із прямих показників здоров'я населення та індикатором здоров'я нації. Саме стоматологічна допомога належить до одного з масових видів медичної допомоги [10-12]. Показники захворюваності ротової порожнини та зубів в Україні в структурі загальної захворюваності населення по кількості звернень за медичною допомогою досягає 20-25%, становлячи 345-550 випадків на 1000 жителів, посідаючи третє місце [13].

За даними науковців та статистичними звітами, в Україні кожного року за стоматологічною допомогою звертається близько 43 млн. людей. З них кожен другий потребує санації порожнини рота. Враховуючи кількість населення України на даний момент (приблизно 31 млн на підконтрольних територіях), така кількість відвідувань лише підтверджує високий рівень захворюваності населення. Близько 83% візитів від 43 млн. припадає на державні або комунальні установи, і близько 17% всіх візитів обслуговуються в установах приватної медичної практики [14]. З віком інтенсивність ураження тканин пародонта достовірно збільшувалася. Так, середня кількість здорових секстантів у 15-річних підлітків м. Києва зменшилася майже у 10 разів і становила лише 0,3 [15]. Викликає занепокоєння те, що у 14,3% 15-річних підлітків діагностовано локалізований та генералізований пародонтит початкового та I ступенів [16].

Високий рівень захворювань ротової порожнини – це наслідок недостатньої профілактики, як кількості, так і рівня. Звичайно, на це впливає і рівень фінансової забезпеченості населення. Високий рівень ураження тканин пародонта серед дітей пов'язаний зі значним погіршенням їхнього здоров'я у

сучасних умовах: зростання кількості хронічних, соціально вагомих хвороб, зниження показників фізичного розвитку, зростання кількості дітей, які належать до груп високого медико-соціального ризику [17].

Серед соціально-економічних причин значну роль відіграють недосконалість чинної системи медичного забезпечення дітей і підлітків, зокрема зменшення кількості профілактичних програм, погіршення якості харчування, «техногенні перевантаження» як результат промислового забруднення довкілля, зростання стресових ситуацій у повсякденному житті дитини [18].

Наведені епідеміологічні показники переконливо демонструють надзвичайно високу поширеність основних стоматологічних захворювань у різних вікових групах. Так, у дітей карієс у період тимчасового прикусу реєструється в межах 80–90%, тоді як у період постійного прикусу – 70–80%; у дорослого населення частота карієсу сягає 95–98%. Водночас серед дітей 12–15 років хронічний катаральний гінгівіт діагностують у 70–80% випадків, а в окремих регіонах його поширеність наближається до 95–98%. Частота локалізованого й генералізованого пародонтиту у дитячому та підлітковому віці становить 4,1–16,4%. Показово, що вже у 12-річних 3% дітей мають прояви пародонтиту середнього ступеня тяжкості; у 15–16 років у 12–18% підлітків виявляють пародонтальні кишени глибиною 4–5 мм. У старших вікових групах проблема прогресує: у 16–19 років захворювання тканин пародонта реєструють у 76,6% населення, у 20 років – приблизно у 90%, а у 33–34 роки – практично у 100% осіб [19].

Динаміка поширеності патології порожнини рота в Україні загалом узгоджується зі світовими та східноєвропейськими тенденціями. Упродовж аналізованого періоду сумарна поширеність усіх хвороб порожнини рота зросла з 50 700,65 до 51 351,75 на 100 тис. населення. Найбільш значущі нозології не лише демонстрували приріст, але й утримувалися на стабільно високих рівнях: поширеність хвороб пародонта збільшилася з 15 216,46 до 15 931,00 на 100 тис. населення; показники раку губи та ротової порожнини — з 24,56 до 31,92 на 100

тис. населення. Хоча частота карієсу дещо знизилася (з 31 501,68 до 30 833,52 на 100 тис. населення), навіть за таких змін вона залишалася вищою за середньосвітові значення [20].

Важливо підкреслити, що патологія порожнини рота нерідко відображає системні порушення в організмі та може розглядатися як маркер загальносоматичних захворювань. За даними профільних досліджень, більшість уражень слизової оболонки порожнини рота мають мультифакторне походження й часто формуються на тлі патології імунної, серцево-судинної, нервової та ендокринної систем; особливо часто такі зміни супроводжують захворювання травного тракту [21].

Ураження СОПР, асоційовані із соматичною патологією, широко представлені серед осіб молодого віку, що підсилює медико-соціальну значущість проблеми. З огляду на особливості етіології та патогенезу, специфіку перебігу й потенційну схильність окремих процесів до малігнізації, захворювання слизової оболонки рота посідають особливе місце в клінічній практиці [22, 23]. Додатковим вагомим чинником є різноманітна мікрофлора порожнини рота: за певних умов вона набуває патогенних властивостей і може ініціювати або підтримувати патологічні зміни як слизової оболонки, так і тканин пародонта [24]. Відповідно до позиції ВООЗ, провідною проблемою сучасної пародонтології залишаються запальні ураження пародонта [25].

Якщо ми зосередимо свою увагу саме на хворобах слизової оболонки порожнини рота, то згідно МКХ-10 вони класифікуються на :

K05.0 Гострий гінгівіт

Виключено:

Гострий виразково-некротичний гінгівіт (A69.1)

Герпетичний [герпес простий] гінгівостоматит (B00.2)

K05.1 Хронічний гінгівіт

Гінгівіт (хронічний):

десквамативний

гіперпластичний

БДВ

простий маргінальний

виразковий

К05.2 Гострий періодонтит

Гострий перикороніт

Пародонтальний абсцес

Періодонтальний абсцес

Виключено:

Гострий апікальний періодонтит (К04.4)

Періапікальний абсцес:

БДВ (К04.7)

з порожниною (К04.6)

К05.3 Хронічний періодонтит

Хронічний перикороніт

Періодонтит:

складний

БДВ

простий

К05.4 Пародонтоз

Ювенільний пародонтоз

К05.5 Інші хвороби пародонта

К05.6 Хвороба пародонта, неуточнена

Причини виникнення даних захворювань досить різноманітні. До факторів ризику, що зумовлюють виникнення основних захворювань слизової порожнини рота, відносять: потрапляння патогенних мікроорганізмів (вірусів, бактерій, грибів) у порожнину рота, чи їх циркуляція в організмі; порушення гігієни порожнини рота; неправильне харчування, у тому числі неповноцінне і незбалансоване за вмістом вітамінів, мікроелементів, білків; зневоднення організму [26]. Також одним з провідних етіологічних чинників захворювань періодонту є мікрофлора зубної біоплівки [27]. В розвитку гінгівіту,

асоційованого з біоплівкою, сучасними дослідженнями переконливо доведено роль стрептококів, пептострептококів, актиноміцетів, вейлонел, а також потенційно періодонтопатогенних мікроорганізмів, зокрема *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter sputorum* тощо [28, 29]. Також одним із головних етіологічних чинників у розвитку запальних захворювань ШКТ і пародонта є *Helicobacter pylori*, наявний у найрізноманітніших локусах ротової порожнини: в ротовій і в ясенній рідині, на слизовій оболонці язика і щік, у пародонтальних кишнях [30]. Поширеність ГП у хворих на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки за наявності *Helicobacter pylori* складає від 77,5 % до 94,6%. Доведено, що підвищення ступеня інфікованості *Helicobacter pylori* призводить до підвищення інтенсивності дистрофічно-запального процесу в тканинах пародонта, у хворих виявлено високий ступінь бактеріального обсіменіння з перевагою анаеробної мікрофлори, а ця інфекція значною мірою обтяжує перебіг ГП у такої категорії хворих [31, 32].

Гінгівіт – це запальне ураження ясен із потенційно зворотним перебігом, при якому зберігається цілісність зубоясенного з'єднання; розвиток процесу зумовлюється сукупністю місцевих і загальних чинників [33]. Провідним етіологічним фактором вважають зубний наліт, у якому накопичується й функціонує мікробна біоплівка. Недостатня гігієна порожнини рота створює сприятливі умови для інтенсивного розмноження мікроорганізмів, а продукти їхнього метаболізму (токсини) подразнюють тканини ясен і запускають запальну реакцію [34]. Наліт щільно фіксується на поверхні зубів; за тривалого існування він насичується мінералами зі слини, ущільнюється та трансформується у зубний камінь. За відсутності своєчасного видалення камінь просувається у напрямку ясеневого краю й поглиблюється у ділянку ясенно-зубної борозни, що супроводжується формуванням пародонтальної кишні [35]. Така клінічна ситуація свідчить про розвиток запального процесу та перехід від гінгівіту до пародонтиту – стану, який має більш агресивний перебіг, і за відсутності лікування може завершуватися втратою зубів.

Окрім мікробного чинника, у виникненні гінгівіту істотну роль відіграють механічні подразники й травмувальні впливи: неякісно виконані пломби та ортопедичні конструкції, ортодонтичні порушення (зокрема патологічний прикус), а також травмування ясен під час прийому їжі чи чищення зубів, включно з ушкодженням при прорізуванні або аномальному рості зубів [36].

За перебігом виділяють дві основні форми гінгівіту – гостру та хронічну. Хронічний варіант частіше розвивається на тлі зниження імунної реактивності та гіповітамінозів, що більш виражено в осінньо-зимовий період. Для нього характерні кровоточивість ясен і больові відчуття в ділянці ураження.

З урахуванням клінічних проявів розрізняють такі основні різновиди гінгівіту:

- Катаральний – проявляється набряком і гіперемією ясен, схильністю до кровоточивості, відчуттям печіння та болем.
- Гіпертрофічний – супроводжується збільшенням (гіперплазією) міжзубних сосочків; частіше трапляється у підлітків і вагітних, а також у пацієнтів з ендокринними порушеннями, зокрема при цукровому діабеті.
- Атрофічний – характеризується зменшенням об'єму тканин ясен і «відступанням» слизової оболонки, внаслідок чого оголюються шийки зубів і з'являється підвищена чутливість до температурних подразників.
- Виразково-некротичний – відзначається утворенням виразок у порожнині рота з подальшим некрозом тканин; типові інтенсивний біль, неприємний запах з рота, гарячка, загальна слабкість та збільшення регіонарних лімфатичних вузлів.

За поширенням запального процесу виділяють:

- Локалізований гінгівіт – коли ураження обмежується ділянкою одного або кількох зубів;
- Генералізований гінгівіт – коли запалення охоплює значну частину ясен однієї або обох щелеп.

Зважаючи на різноманіття патологій слизової оболонки порожнини рота та їхній системний вплив, актуальним є поглиблення досліджень щодо ролі

різних етіопатогенетичних чинників у формуванні цих порушень і посилення уваги до зазначеної проблеми.

1.2. Структурна організація пародонту в нормі та за дії екзогенних і ендогенних чинників

Термін «пародонт» охоплює сукупність анатомічно та функціонально взаємопов'язаних утворень – ясна, періодонт, альвеолярну кістку, цемент кореня зуба — які мають спільні механізми розвитку, єдині системи кровопостачання та іннервації й у цілому формують інтегрований комплекс опорних структур зуба [37].

Ясна – це спеціалізована ділянка слизової оболонки, що вкриває альвеолярні відростки верхньої та нижньої щелеп і охоплює зуб у пришийковій зоні [38]. Із клініко-фізіологічної позиції в яснах виділяють міжзубні (ясенні) сосочки, крайову (вільну) частину, прикріплені (альвеолярні) ясна та рухому ділянку. Покривним шаром є багатошаровий плоский епітелій [39], який залежно від топографії може бути неороговілим або різною мірою ороговілим [40]. Зазвичай неороговілий епітелій слизової оболонки порожнини рота є товщим порівняно з ороговілим [41]. У складі багатошарового плоского ороговілого епітелію розрізняють чотири послідовні шари:

1. Базальний (основний) шар — найглибший, утворений одним рядом кубічних або циліндричних клітин, що безпосередньо прилягають до базальної мембрани. Клітини мають округлі ядра з ядерцями та цитоплазму, багату мітохондріями. Вони виконують камбіальну функцію (включно з наявністю стовбурових елементів і мітотичною активністю) та забезпечують взаємодію епітелію зі сполучною тканиною.

2. Шипуватий (остистий) шар — розміщується над базальним і складається з кількох рядів полігональних клітин зі світлішою цитоплазмою та добре вираженими міжклітинними місточками. Відростки клітин поєднані між собою «цементуючою» речовиною, що містить глікозаміноглікани. У напрямку

до поверхні клітини поступово сплющуються, формуючи перехід до шару плоских клітин.

3. Зернистий шар — відносно тонкий, представлений кількома рядами сплющених (на зрізі веретеноподібних) клітин із редукцією внутрішньоклітинних структур; характерна наявність гранул кератогіаліну. У більш поверхневих клітинах відбуваються зморщування ядер, руйнування ядерної оболонки та вихід ядерної речовини у цитоплазму.

4. Роговий (ороговілий) шар — найбільш поверхневий, утворений кількома рядами повністю ороговілих без'ядерних клітин (рогових лусочок). У верхніх відділах визначаються щільно розташовані тонофібрили; клітини мають потовщену зовнішню мембрану, не містять органел і заповнені кератиновими філаментами в щільному матриксі [42].

Періодонт являє собою спеціалізоване сполучнотканинне утворення (за типом синдесмозу), яке заповнює простір між коренем зуба та внутрішньою стінкою альвеоли й забезпечує фіксацію зуба в лунці, з'єднуючи його з кістковими структурами щелеп [43, 44]. Ширина періодонтальної щілини коливається приблизно від 0,15 до 0,4 мм і є найменшою в середній третині кореня. Відомо, що з віком ширина щілини поступово зменшується: орієнтовно 0,21 мм у 11–16 років, близько 0,18 мм у 32–52 роки та приблизно 0,15 мм у 51–67 років, що відображає вікову перебудову періодонтальних структур. Щілина заповнена поєднанням щільної та пухкої сполучної тканини, яка забезпечує опорну й амортизаційну функції та стабільність зуба в межах альвеолярного відростка [45].

Головним складником періодонту є впорядковані пучки щільної фіброзної сполучної тканини, сформовані переплетеними між собою колагеновими волокнами. Ці волокна у значній кількості простягаються між комірковим відростком та цементом кореня, при цьому мають S-подібну звивисту конфігурацію в різних ділянках періодонтальної щілини. У залежності від розташування такі пучки мають різне спрямування. У зоні країв зубної комірки

вони переважно розміщуються майже горизонтально, утворюючи циркулярну зв'язку зуба (*ligamentum circulare dentis*) [46].

Основні волокна цієї зв'язки мають різні розміри та орієнтацію і займають простір сполучної тканини, прилеглої до ясенного епітелію та коронкового краю гребеня альвеолярного відростка щелепи. Циркулярна зв'язка зуба формується з кількох видів волокон: зубоясенних (цементоясенних), комірковоясенних (циркулярних), зубоперіостальних (цементоперіостальних) і транссептальних [47].

Зубоясенні волокна виростають із пришийкового цементу, косо проходять через власну пластинку слизової оболонки ясен і закінчуються у вільній частині ясен. Комірковоясенні волокна прикріплюються до гребеня альвеолярної кістки, пролягають по косій через власну пластинку ясен і також закінчуються у вільному краї [48]. Волокна циркулярного типу концентрично розташовані у вільному краї ясен навколо шийки зуба, нагадуючи "ремені гаманця". Вони мають менший діаметр, ніж інші волокна, з якими переплітаються. Зубоперіостальні волокна виходять із пришийкового цементу, перетинають у поперечному напрямку періост альвеолярного гребеня і вплітаються у зовнішню поверхню кортикальної пластинки альвеолярного відростка [49]. Транссептальні волокна розташовуються виключно в міжзубних проміжках, у коронковій частині міжальвеолярних перетинок [50].

Циркулярна зв'язка зуба виконує функцію захисту періодонта, забезпечує прикріплення коронкового краю сполучної тканини до зуба та підвищує стійкість вільного краю ясен. Транссептальні волокна, крім цього, підтримують міжзубні ясенні сосочки [51].

Основні волокна періодонта починаються від цементу кореня і в різних напрямках перетинають періодонтальну щілину, прикріплюючись у вигляді шарпеевих проривних волокон до альвеолярної кістки. Завдяки тому, що колаген у нормі майже не розтягується, ці волокна мають звивисту структуру, яка забезпечує амортизацію зуба. Залежно від напрямку розрізняють такі групи

волокон періодонта: волокна альвеолярного гребеня, горизонтальні, косі, апікальні та міжкореневі [52].

Волокна альвеолярного гребеня починаються від пришийкового цементу, нижче емалево-цементного з'єднання, йдуть у напрямку апікальної частини, перетинаючи періодонтальний простір, і вплітаються у гребінь альвеолярного відростка. Горизонтальні волокна розташовуються трохи нижче волокон альвеолярного гребеня і проходять горизонтально під прямим кутом до довгої осі зуба. Їх функція полягає у запобіганні бічним переміщенням зуба [53].

Найчисленнішими є косі волокна, які вплітаються в альвеолярну кістку ближче до коронки зуба відносно місця прикріплення до цементу. Завдяки цим волокнам зуб у буквальному сенсі "підвішений" у лунці. Їх специфічна орієнтація запобігає діям жувальних навантажень, спрямованих у бік верхівки. Апікальні волокна радіально розходяться від верхівки кореня до дна лунки і утримують зуб від вивихування або бічних відхилень [54]. Міжкореневі волокна наявні лише в багатокорневих зубах, де вони відходять від цементу біфуркації кореня і вкорінюються на верхівці гребеня міжкореневої перегородки [55].

У періодонті, крім основних пучків зрілих колагенових волокон, також зустрічається невелика кількість тонких і хаотично організованих незрілих колагенових волокон, які називають ретикулярними. Еластичні волокна виявляються в мінімальній кількості здебільшого лише у стінках кровоносних судин періодонта. Особливий інтерес викликають окситаланові волокна, які є різновидом незрілих волокон. Вперше вони були виявлені саме в тканинах періодонта [56]. Ці волокна розташовуються косо між стінками судин і основними волокнами або формують довгі елементи під прямим кутом до косих волокон. Хоча їхня природа ще не до кінця вивчена, вважається, що вони забезпечують фіксацію кровоносних судин і запобігають їх деформаціям під час функціонування періодонта [57].

Серед пучків організованих волокон у періодонті також розташовані основна міжклітинна речовина пухкої сполучної тканини, клітини, судини кровоносної системи і нервові елементи. Основна речовина на 70 % складається

з води. На думку А. Я. Кату, це дозволяє рівномірно розподіляти тиск, що виникає під час жування, по стінках зубної комірки [58]. Крім того, вона містить клітини, притаманні сполучній тканині, серед яких найбільшу частку займають фібробласти. Ці клітини мають виражені ознаки типових фібробластів і виконують головну функцію формування волокон періодонта. Здебільшого вони локалізовані вздовж основного напрямку пучків волокон. Крім утворення колагенових волокон, фібробласти синтезують еластин, глікопротеїни, глікозаміноглікани та інші компоненти основної міжклітинної речовини сполучної тканини [59]. Ці клітини відзначаються високою активністю і навіть можуть виконувати функції фагоцитозу в умовах запального процесу [60].

У періодонті спостерігаються невеликі групи епітеліальних клітин, які є залишками кореневої піхви Гертвіга. Вони формують скупчення, що нагадують тяжі, смужки або фолікули, розташовані ближче до цементу. У певних випадках такі епітеліальні тяжі з'єднуються між собою, створюючи щільну сітку, яка пронизує весь періодонт. Вперше ці утворення були описані у 1885 році M.L. Malassez (Маляссе), тому їх іноді називають острівцями Маляссе. Клітини цих структур мають лускату чи колоноподібну форму, кругле або овальне ядро з високим вмістом хроматину. Вважається, що вони можуть брати участь у формуванні навколореневих гранульом і кіст [61].

Ще одним важливим компонентом клітинної структури періодонта є малодиференційовані мезенхімні клітини. Основна їх локалізація – у зоні навколо кровоносних судин. За необхідності ці клітини здатні диференціюватися у фібробласти, остеобласти або цементобласти. Процеси перетворення відбуваються безперервно, оскільки під час функціонування зубів певна частина клітин гине й замінюється новими [62].

У періодонті вздовж поверхні коміркової кістки розташовується невелика кількість остеобластів, а вздовж поверхні цементу – цементобластів. Їхня кількість зростає під час резорбції або відкладання нової коміркової кістки та цементу, наприклад, у процесі ортодонтичного переміщення зубів. У всьому періодонті можна спостерігати ретикулоендотеліальні клітини, особливо в

періапікальній зоні [63]. Крім того, зустрічаються клітини крові, які проникають у періодонт із кровеносних судин. Це еритроцити, поліморфноядерні лейкоцити, лімфоцити, а рідше плазматичні клітини, тканинні базофіли, моноцити та макрофаги [64].

Цемент – це звапнована тканина зуба, подібна до кісткової, але на відміну від неї не містить судин і не піддається постійній перебудові. Цемент покриває корінь зуба, а в ділянці шийки утворює так звану емалево-цементну межу. Товщина шару цементу мінімальна в ділянці шийки зуба (20-50 мкм), максимальна біля верхівки кореня (100-1500 мкм і більше). Відкладення цементу на поверхні кореня відбувається протягом усього життя з певною ритмічністю [65]. Розрізняють зовнішні волокна, відомі як шарпеевські, що походять із пародонтальної зв'язки, та внутрішні волокна, які формуються безпосередньо в цементі завдяки активності цементобластів разом із міжклітинною речовиною. Також виділяють цемент клітинний і безклітинний [66].

Безклітинний цемент ще називають первинним. Він формується раніше клітинного і до того моменту, поки зуб не досягне свого антагоніста, не стане в оклюзію. Він покриває корінь до половини (в напрямку від коронки до верхівки) [67]. Безклітинний цемент не містить клітин і складається із звапнованої міжклітинної речовини. У його структурі можна розрізнити щільно розташовані колагенові волокна та основну речовину [68].

Клітинний цемент формується після того, як зуб досягне оклюзійної площини. Він виявляється в апікальній третині кореня та в області біфуркації. Клітинний цемент менш мінералізований, містить менше шарпеевських волокон [69]. У ньому виявляються окремі простори - (лакуни) з цементоцитами всередині. Цементоцити зв'язані між собою через спеціальні каналці [70].

Цементоцити – це клітини, які знаходяться в особливих порожнинах цементу, що називаються лакунами, і за своєю структурою схожі на остеоцити. Вони мають численні короткі відростки, які спрямовані у бік періодонту, джерела їхнього живлення.

Цементобласти – це активні клітини, розташовані на поверхні цементу. Вони відповідають за поступове відкладання нових шарів цементу та беруть участь у процесах його відновлення [71].

Альвеолярна кістка є складовою альвеолярного відростка верхньої щелепи і альвеолярної частини нижньої щелепи. Вона розташована на 1-1,5 мм нижче емалево-цементного з'єднання [72].

Альвеолярна кістка поділяється на такі складові:

1. Власне альвеолярна кістка. Вона утворює стінку зубної альвеоли й оточує зуб, забезпечуючи опору для пародонтальної зв'язки. У цю частину влітаються шарпейвські волокна. Її структура містить численні отвори, які називають фолькманівськими каналами і слугують шляхами для проходження нервів і судин.

2. Підтримуюча альвеолярна кістка. Це губчаста речовина, покрита зовнішньою пластинкою компактною речовини. Зовнішня кортикальна пластинка вкриває кістку ззовні, складається з остеонів і має зв'язок із надкістям [73].

У дитинстві в губчастій речовині міститься червоний кістковий мозок, багатий на кровоносні судини, які відіграють важливу роль у рості щелепи. З віком його поступово замінює неактивний жовтий кістковий мозок. Губчастою речовини дуже мало на оральній та вестибулярній поверхнях, тоді як основний її обсяг зосереджений біля верхівок зубів та між їх корінням. Нижче рівня альвеолярного відростка розташована базальна кістка, яка вже не має зв'язку із зубами [74].

Виділяють різні хвороби слизової оболонки порожнини рота, пов'язаних із впливом екзогенних чинників. Ртутний стоматит (*stomatitis mercurialis*) розвивається у осіб, в яких ртуть потрапляє у вигляді пари через органи дихання, травний тракт, шкіру або шляхом ін'єкції ртутних препаратів з лікувальною метою. Він розвивається унаслідок порушення трофіки тканин, пов'язаної з пошкодженням капілярів слизової оболонки порожнини рота (СОПР) [75]. Циркулююча в капілярах СОПР ртуть з'єднується з сірководнем порожнини рота, який виділяється із залишків їжі, зубного нальоту, вмісту пародонтальних

кишень, що розкладаються; утворена сірчиста ртуть у вигляді чорної смуги відкладається в клітинах епітелію по ясенному краю. Накопичуючись, вона подразнює слизову, призводячи до її омертвіння. Спочатку виникає асептичний некроз, потім приєднується фузоспирилярна інфекція і розвивається виразковий гінгівостоматит. При хронічній ртутній інтоксикації, окрім ртутного стоматиту, підвищеної салівації, хронічного меркуріального гінгівіту, спостерігаються такі загальні порушення, як головний біль, анемія, розлади травлення, безсоння, блідість шкірних покривів, парестезії [76].

Іншим важким захворюванням від екзогенних чинників є інтоксикація свинцем, що спостерігається досить часто, тому що цей метал широко застосовується в промисловості. З свинцем і його з'єднаннями мають контакт люди різних професій (добування свинцевих руд, виготовлення свинцевих труб, дроту, дроби, виробництво акумуляторів, свинцевих фарб, шрифтів) [77].

При підвищеній концентрації свинцевих з'єднань в приміщенні або при постійному перебуванні в атмосфері, забрудненій з'єднаннями свинцю, навіть в межах допустимих концентрацій, у людей з підвищеною чутливістю до цих речовин може розвинути хронічне отруєння, відоме під назвою сатурнізм. Свинець потрапляє в організм у вигляді пилу або пари, через дихальні шляхи; із забруднених рук і продуктів харчування - через травний тракт і, можливо, через непошкоджену шкіру [78]. Свинець відкладається в стінках судин, викликаючи порушення кровообігу, який у важких випадках призводить до утворення асептичного некрозу. При дослідженні крові виявляється базофільна зернистість еритроцитів, пойкилоцитоз, лейкоцитоз [79].

Ще одним прикладом є так званий вісмутувий стоматит. Він розвивається при використанні вісмутувих препаратів (бийохінол, бісроверол і ін.) для лікування сифілісу, а також несифілітичних уражень центральної нервової системи (залишкові явища після порушення мозкового кровообігу). В результаті взаємодії вісмуту з білками утворюється важкорозчинна органічна сполука альбумінат вісмуту [80]. З'єднуючись з сірководнем порожнини рота, він утворює сірчистий вісмут, який відкладається у вигляді синювато-чорної кайми

на яснах навколо шийок зубів. Пігментація сірчистим вісмутом спостерігається також на слизовій щік, язика, губ, твердому піднебінні. В подальшому це викликає виразково-некротичний гінгівостоматит із смердючим запахом, підвищеним слиновиділенням, запаленням лімфатичних вузлів, аж до обмеженого некрозу альвеол і навіть частини тіла щелепи [81].

Характерними є прояви цукрового діабету в ротовій порожнині. Наявність у цукрового діабету I типу є основним фактором ризику виникнення пародонтиту. За рахунок гіпоглікемії порушується метаболізм у тканинах пародонту, що в свою чергу призводить до прогресування запальних та дистрофічних процесів в ротовій порожнині [82]. Патогенетично важливими спільними рисами для ендокринологічних захворювань та патологій пародонту є в першу чергу ангіопатії, а саме на рівні судин мікроциркуляторного русла; метаболічні порушення, зміни перекисного окислення ліпідів; автоагресія та виникнення вторинного імунодефіциту [83].

Окрім того, що на фоні цукрового діабету зростає ризик виникнення патологій пародонту, дане соматичне захворювання ускладнює перебіг захворювань пародонту за рахунок порушення мікроциркуляції в комплексі пародонтальних тканин [84, 85]; недостатність фагоцитарних функцій та імунного захисту тканин порожнини рота; зниження резистентності відносно патогенної мікрофлори порожнини рота; накопичення токсичних продуктів, що виділяються внаслідок порушення всіх видів метаболізму [86].

Ротова порожина є першою мішенню при тютюнокурінні. Комплекс змін при цьому є величезним. Тютюновий дим пригнічує механізми імунного захисту; у ГМЦР порушує гемодинаміку у м'яких тканинах порожнини рота, що призводить до погіршення трофіки ясен і зниження резистентності до інфекцій [87]. Знижується здатність фібробластів до синтезу колагену, що зумовлює руйнування зубоясенного прикріплення, подальшу резорбцію альвеолярної кістки. Вплив гарячого тютюнового диму викликає в епітелії збільшення ядер клітин, розмірів клітин, ранне зроговіння [88]. Куріння тютюну призводить до збільшення продукції меланіну через те, що стимулюються меланоцити –

виникає меланоз. Тяжкість ураження пародонта напряму залежить від віку початку паління, тривалості паління та кількості цигарок, які вживаються щодня [89].

При вживанні алкоголю саме в ротовій порожнині довгий час перебуває шкідлива сполука ацетальдегід, яка пошкоджує слизову та залозисті тканини, знижуючи їх імунні функції, роблячи слизову більш схильною до проникнення мікробів [90]. Хронічний вплив алкоголю (12 місяців) спричиняє лейкоплакієподібну дисплазію епітелію (кератоз, дискератоз), зростання щільності базального шару і невелике збільшення числа мітотичних фігур. Підвищена проліферація клітин є однією з перших стадій канцерогенезу [91]. У зразках слизової язика та щік спостерігалися гістологічні зміни, в тому числі різна ступінь ороговіння поверхневого шару. Також виникала епітеліальна дисплазія, акантоз і хронічне запалення [92].

Звичайно, існує багато робіт про вплив однієї певної харчової добавки на організм людини, в тому числі і ротову порожнину. Наприклад, нітрати nitrate (NO_3) та нітрити nitrite (NO_2) - це сполуки азоту, які містяться у багатьох продуктах. Безпосередньо нітрати відносно нешкідливі, натомість накопичення в організмі значної кількості нітритів, у які вони перетворюються під час травлення, може призвести до розвитку анемії, збільшує ризик розвитку злоякісних новоутворень окремих локалізацій [93]. Так як первинною ланкою у процесі травлення є ротова порожнина, неважко встановити, що більшість пухлин локалізуватимуться саме в ротовій порожнині.

Стосовно іншої харчової добавки – глютамату натрію – її вплив на ротову порожнину теж є негативним. У деяких людей глютамат натрію може викликати тимчасове подразнення слизових оболонок ротової порожнини, горла чи язика. Це явище може супроводжуватися відчуттям печіння, поколювання або набрякання. Хоча такі реакції досить рідкісні, вони можуть виникати у сприйнятливих індивідів, зокрема при високих дозах [94]. Згідно інших даних, Глутамат натрію не має прямого негативного впливу на зуби чи емаль, однак продукти, що містять високу кількість глютамату натрію, часто є частиною

харчування з високим вмістом цукрів і кислот, що може сприяти розвитку карієсу [95].

1.3. Вплив та механізм дії хімічних харчових добавок на структурну організацію органів ротової порожнини та систем органів в цілому

Смак є одним із базових сенсорних механізмів, що визначає харчову поведінку, формує індивідуальні уподобання, впливає на емоційний стан і загальну якість життя. Він виконує також захисну функцію, допомагаючи розрізнити потенційно корисні та небажані продукти. Водночас інтенсивний розвиток харчової індустрії суттєво трансформував роль смакових відчуттів у повсякденному раціоні [96].

Виробники дедалі частіше орієнтуються на створення продуктів із яскраво вираженим, «насиченим» смаком, що може сприяти формуванню звички до надмірного споживання їжі та переваги енергетично щільних, але нутритивно бідних продуктів. Значна частина товарів містить штучні підсолоджувачі, підсилювачі смаку й ароматизатори, які підсилюють харчову привабливість і підвищують імовірність повторного вибору таких продуктів [97].

Щоденне споживання продуктів, до складу яких входять харчові добавки та консерванти, стало звичним явищем, і навіть за наявності загальних уявлень про потенційну шкоду відмова від такої їжі відбувається рідко [98].

Це пояснюється насамперед тим, що технологічно оброблені продукти часто мають вираженіші смакові властивості, а також довший термін зберігання, що створює відчутні побутові переваги для споживача [99].

Харчові добавки — це широкий спектр сполук природного походження або синтетичних речовин, які зазвичай не вживають самостійно, натомість вводять у харчові продукти у визначених кількостях для надання необхідних технологічних властивостей [100]. Використання таких речовин допускається лише за умови, що вони не створюють ризику для здоров'я споживачів у межах встановлених нормативів [101].

У науковій літературі достатньо детально описано наслідки вживання окремих добавок, однак дані щодо комбінованої (сумісної) дії кількох речовин на організм залишаються обмеженими. Це підкреслює актуальність вивчення можливих патологічних змін за умов регулярного споживання добавок, навіть у дозах, що відповідають допустимим нормам.

Застосування харчових добавок значною мірою зумовлене потребами харчової промисловості, оскільки масове виробництво має інші технологічні вимоги порівняно з домашнім приготуванням [102]. Такі речовини використовують для стабілізації якості, збереження товарного вигляду та подовження строків реалізації, при цьому вони не повинні чинити шкідливого впливу на організм споживача [103].

Згідно зі стандартами Європейського Союзу та Міжнародною системою класифікації (INS), наявність харчових добавок у продуктах позначають індексом «Е» [104]. У межах даного огляду розглядаються поширені добавки: глутамат натрію (Е 621), нітрит натрію (Е 250) та барвник Понсо 4R (Е 124) [105].

Глутамат натрію (Е621) належить до найпоширеніших харчових добавок як в Україні, так і в низці європейських країн [106]. Його застосовують з метою посилення смакових відчуттів, зокрема шляхом підвищення чутливості смакових рецепторів [107].

Нині глутамат натрію широко використовують у виробництві м'ясних і рибних продуктів, страв із птиці, соусів, ковбасних виробів, сирів, консервів, напівфабрикатів і приправ [108].

Середні рекомендації щодо допустимого добового споживання Е621 для дорослих становлять близько 1,5 г, для підлітків — не більше 0,5 г; дітям віком до 3 років споживання глутамату натрію не рекомендоване [109].

У контексті впливу на порожнину рота глутамат натрію здатний активувати оросенсорні механізми, посилюючи смакову привабливість їжі [110]. Під час ферментації, витримки або термічної обробки (зокрема у сирах, бульйонах, морепродуктах) вільний глутамат виступає активним смаковим компонентом, що формує відчуття «насиченості» смаку [111].

Глутамат також розглядають як попередник синтезу низки амінокислот (аргініну, проліну) та антиоксидантного трипептиду глутатіону; у нервовій системі він виконує функції збудливого нейромедіатора [112].

Окремим напрямом застосування глутамату натрію є медицина, де його використовують як компонент для поліпшення органолептичних властивостей деяких лікарських форм [113].

З 1959 року Управління з контролю за продуктами та ліками США класифікувало глутамат натрію як речовину, що загалом визнається безпечною. У подальшому публікувалися роботи, які описували індивідуальні реакції на глутамат, однак переконливі докази системної шкоди для здоров'я залишалися недостатніми [114].

Водночас у експериментальних дослідженнях на щурах продемонстровано можливі метаболічні зрушення за впливу глутамату натрію, зокрема зміни транспорту глюкози та ліпогенезу в адипоцитах із потенційним впливом на інсулінову чутливість [115].

Висловлюється припущення, що вплив глутамату на центральну нервову систему може порушувати регуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що асоціюється з надмірною секрецією гормонів наднирковими залозами [116]. У низці робіт також зазначено здатність глутамату натрію індукувати ураження окремих ядер довгастого мозку [117].

В експериментальних моделях описувалися прояви тривожності, депресивних розладів, судомної готовності, а також нейродегенеративні порушення, зокрема подібні до хвороб Паркінсона та Альцгеймера [118].

Окремо підкреслюється прямиий цитотоксичний потенціал глутамату, який пов'язують із порушенням гомеостазу цистеїну — попередника глутатіону [119]. Виснаження внутрішньоклітинного глутатіону знижує антиоксидантний захист і сприяє розвитку окислювального стресу та накопиченню вільних радикалів, що розглядають як ключові механізми токсичності [120].

За даними експериментів, Е621 може негативно впливати на репродуктивну систему: описано дегенеративні зміни у яєчках [121], порушення

морфології сперматозоїдів [122], зниження функціональної активності простати [123], а також дегенеративно-атрофічні зміни в ооцитах [124, 125].

Найбільш відомим клінічним феноменом, що асоціюється із глутаматом натрію, є «синдром китайського ресторану» — комплекс симптомів, до яких відносять головний біль, почервоніння обличчя, посилене потовиділення та дискомфорт у порожнині рота [126].

Термін набув наукового вжитку після публікації в журналі Science (1969), де причиною проявів розглядали високу концентрацію MSG у стравах певної кухні. Допустиме добове надходження глутамінової кислоти та глутаматів (E620-E625) оцінюють як 30 мг/кг маси тіла, тоді як в окремих стравах вміст MSG може коливатися в широких межах [127].

Отже, за умов індивідуальної підвищеної чутливості високі дози глутамату в одній порції можуть провокувати описаний симптомокомплекс [128].

В окремих джерелах глутамат натрію розглядають як потенційний нейротоксин [129], здатний асоціюватися з небажаними реакціями (головний біль, мігрень, нудота, втома, дезорієнтація тощо) навіть у осіб без яскравих негайних проявів [130].

Найвиразніші зміни описували у гіпоталамічних структурах (преоптичні та дугоподібні ядра), що пов'язували з ожирінням кушингоїдного типу, затримкою росту, млявістю та порушеннями фертильності [131].

Таким чином, E621 має як позитивні технологічні властивості, так і потенційні ризики [132]. У разі використання добавки для маскуванню низької якості продукту або формування харчової залежності вона може становити чинник загрози для здоров'я споживачів [133].

Нітрит натрію (E250), або сіль азотистої кислоти, у чистому вигляді є кристалічним порошком білого кольору з ледь жовтуватим відтінком [134]. Речовина добре розчиняється у воді, практично не має запаху й характеризується солонувато-кислим присмаком [135].

E250 широко застосовують у виробництві ковбасних та інших м'ясних виробів: він надає продукції характерного «м'ясного» забарвлення та гальмує розвиток *Clostridium botulinum* — збудника ботулізму [136].

Через потенційні ризики для здоров'я використання нітриту натрію регламентується чіткими нормами безпеки, спрямованими на мінімізацію небажаних наслідків [137].

За надмірного надходження нітрит натрію може спричиняти тяжкі токсичні реакції з утворенням метгемоглобіну та порушенням транспорту кисню до органів і тканин; у важких випадках описано загрозливі для життя стани [138].

Окрему увагу приділяють потенційній канцерогенності нітритів. Зокрема, в одному з досліджень споживання нітритів як харчової добавки асоціювалося зі зростанням ризику раку простати (HR = 1,58), а при високих рівнях споживання відзначали підвищення ризику і деяких інших онкопатологій [139].

За даними мета-аналізу 41 дослідження, підвищене надходження нітритів було пов'язане зі збільшенням ризику окремих видів раку, зокрема гліоми (OR = 1,12), а також раку сечового міхура і шлунка; при високому споживанні нітратів підвищувався ризик раку щитоподібної залози (OR = 1,40) [140].

Продукти з E250 можуть супроводжуватися зниженням м'язового тону та артеріального тиску, подразненням шкіри і слизових оболонок [141]. За тривалого контакту описують набряки кінцівок, погіршення зору, зміни з боку нервової системи, крові та печінки [142]. Також наводяться дані щодо можливого зв'язку між споживанням нітритів і мігренями [143, 144].

Понсо 4R (E124) — синтетичний харчовий барвник із групи азобарвників, який застосовують для надання червоного кольору харчовим продуктам, косметичним і фармацевтичним виробам. Барвник має полунично-червоне забарвлення та використовується у харчовій промисловості також у сумішах, що дозволяє отримувати коричневі або фіолетові відтінки залежно від комбінації з іншими барвниками [145].

E124 застосовують для підфарбовування напоїв, кондитерських виробів, десертів, морозива, окремих рибних продуктів тощо [146].

Регуляторні підходи до застосування Понсо 4R відрізняються між країнами: його використання не схвалене у США та Канаді [147]. У країнах Європи гранично допустимі концентрації коливаються приблизно в межах 200-500 мг/кг (залежно від категорії продукту), тоді як в Австралії та Новій Зеландії встановлено нижчі ліміти для напоїв і деяких харчових продуктів [148].

Допустиме щоденне споживання Понсо 4R для людини оцінювали як 0-4 мг/кг маси тіла на добу; відповідні значення були сформульовані у 1983 р. і надалі підтверджувалися нормативними документами [149].

В експериментальних роботах на тваринах описано місцеві реакції судин мікроциркуляторного русла та тканин із морфометричними змінами стінки дванадцятипалої кишки; при персистуючому впливі автори відзначали неповне відновлення її структур, дистрофічні зміни та лейкоцитарну інфільтрацію [150]. У поєднанні з нітритом натрію та глютаматом натрію Понсо 4R впливав на судини гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки та підслизового шару дванадцятипалої кишки [151]. Розвиток набряку й запальної реакції, за даними авторів, супроводжувався звуженням просвіту судин обмінної ланки та одночасним розширенням венул [152], що спричиняло порушення кровообігу, дистрофічні зміни тканин і подальшу неповну компенсацію [153].

Проблематика синтетичних барвників має значення і поза харчовою галуззю [154]. У педіатрії, наприклад, антибіотики нерідко випускають у формі сиропів і суспензій [155], для яких використовують барвники (зокрема Понсо 4R, тартразин тощо) з метою поліпшення зовнішнього вигляду [156].

Через це E124 розглядають як потенційний алерген, здатний провокувати бронхоспазм або навіть анафілактичні реакції, особливо в осіб із непереносимістю аспірину чи астматичною схильністю [157]. Також його включають до переліку речовин, що можуть асоціюватися з гіперактивністю у дітей.

У вересні 2009 року Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) ініціювало зниження допустимого добового надходження E124 із 4 мг/кг до 0,7 мг/кг маси тіла на добу [158]. Попри заборону застосування Понсо 4R у

низці фармацевтичних контекстів, його використання в харчовій промисловості в окремих юрисдикціях залишається дозволеним, що підтримує актуальність оцінки його потенційних негативних ефектів [159].

Повідомлялося і про зміни в порожнині рота. Зокрема, описували потовщення слизової оболонки язика, виражене потовщення рогового шару з ознаками кератогіаліноутворення та гіперкератозу; відзначали порушення міжклітинних меж і архітекtonіки епітелію, явища гідропічної дистрофії та акантозу [160].

Дані щодо впливу саме комплексу добавок (глутамат натрію, нітрит натрію, Понсо 4R) на організм людини є обмеженими. У роботі Б. Кононова (2021) наведено спостереження щодо змін товщини шарів сірої та білої речовини мозочка, перинейронального набряку, а на завершальних етапах експерименту — деструктивних змін і апоптозу нейронів [161].

Описано також повнокров'я судин із явищами сладж-синдрому та можливі компенсаторні зміни з боку астроцитарної глії, що розцінювали як прояви пластичності нейрональної тканини [162].

Харчові добавки дають змогу поліпшувати якість продуктів, підтримувати їхню свіжість і привабливий вигляд [128], що є значущим для сучасної економіки й забезпечення потреб населення [163]. Водночас їх надходження може супроводжуватися небажаними ефектами, а барвники та консерванти здатні накопичуватися, ініціюючи різні побічні реакції [164, 165].

Принципово важливим є феномен синергії при одночасному вживанні двох і більше добавок [166]. Речовина, яка окремо розглядається як відносно безпечна, у поєднанні з іншими компонентами може проявляти непередбачувані ефекти [167].

Найвищі ризики можливі у людей із алергічними реакціями, в яких відповідь на комбінації таких речовин може бути атиповою [168]. Для цих груп доцільним є обмеження або виключення продуктів із надмірною кількістю добавок з метою профілактики негативних наслідків [169].

Оцінюючи потенційну дію добавок, необхідно враховувати індивідуальні особливості організму — генетичну схильність, супутні хронічні хвороби та інші чинники, що модифікують сприйнятливність [170].

Станом на сьогодні в науковому середовищі не сформовано однозначної позиції щодо довгострокових наслідків вживання харчових добавок, оскільки їх ефекти можуть реалізовуватися протягом тривалого часу та потребують масштабних і тривалих спостережень [171].

У зв'язку з цим органи харчового контролю мають посилювати нагляд за використанням і концентраціями добавок та стимулювати подальші дослідження їх безпечності з метою попередження нових ризиків [172, 173].

Отже, харчові добавки стали невід'ємним компонентом сучасного харчування і значною мірою відповідають запитам масового виробництва та логістики [174, 175]. Водночас їхній вплив на організм є неоднозначним, що потребує як регуляторного контролю [176, 177], так і належного інформування населення (зокрема через маркування) про потенційні ризики [178].

Обмеження використання добавок для вразливих груп населення [179] розглядають як один із дієвих підходів до збереження здоров'я та профілактики негативних наслідків їх тривалого споживання [180].

Проблематика харчових добавок є масштабною й дискусійною. Нині складно заперечувати, що тривале надходження окремих речовин може супроводжуватися реальними морфологічними та функціональними зрушеннями в організмі, що підтверджується даними багаторічних досліджень у різних країнах.

Водночас ключове питання полягає в пошуку альтернатив. З огляду на потреби великої чисельності населення виробники змушені підвищувати темпи виробництва та подовжувати терміни зберігання, що зменшує залежність від сезонності й сприяє продовольчій безпеці. Щодо смакових властивостей — це також елемент конкурентної боротьби, оскільки органолептична привабливість часто визначає вибір споживача.

Під час аналізу літератури не виявлено достатньої кількості робіт, присвячених впливу комплексу глутамату натрію, нітриту натрію та Понсо 4R на ясна і тканини пародонта. Це обґрунтовує актуальність і своєчасність даного дослідження.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1

1. На підставі аналізу значного масиву наукових джерел встановлено, що тривале вживання харчових добавок може мати несприятливі наслідки для організму. Водночас комплексна дія кількох добавок залишається недостатньо вивченою, а доступні дані мають фрагментарний характер.

2. Показано, що досліджувані харчові добавки в окремих країнах Європейського Союзу заборонені або суттєво обмежені, тоді як в Україні вони дозволені й широко застосовуються.

3. Під час огляду літератури не знайдено переконливих відомостей щодо впливу харчових добавок на морфо-функціональний стан ясен, що підтверджує актуальність і практичну значущість проведення даного дослідження.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях автора:

1. Коваль ЯВ, Білаш СМ, Коваль ЮП, Петренко РВ, Олійніченко ЯО, ... Олексієнко ВВ. Сучасні погляди на процеси ремоделювання структурних компонентів органів порожнини рота при дії комплексу харчових добавок. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3(161):53-56. DOI: [10.29254/2077-4214-2021-3-161-53-56](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-53-56)

Результати даного розділу використовувались в усіх без винятку друкованих працях автора наукової кваліфікаційної праці (наведені в додатку А)

при описі актуальності цієї проблеми та аналізі, обговоренні і узагальненні результатів.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Дизайн експериментального дослідження

В рамках поставлених завдань дисертаційного дослідження, яке присвячено аналізу морфофункціональних змін у структурі прикріпленої (альвеолярної) частини ясен під впливом комплексу харчових добавок, що активно використовуються у виробництві, зберіганні та продовженні терміну придатності харчових продуктів, було проведено експеримент на 60 білих лабораторних щурах. Початкова середня маса піддослідних тварин складала $(0,350 \pm 0,15)$ кг.

Усі етапи дослідження відповідали міжнародним стандартам і принципам етичного ставлення до тварин, серед яких Європейська конвенція «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), а також «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах» (Київ, 2001). Крім того, було дотримано вимог Закону України №3447 «Про захист тварин від жорстокого поводження» зі змінами від 21.02.2006 року.

Комісією з питань біоетики Полтавського державного медичного університету порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не було виявлено (протокол № 236 від 20.03.2025 р.).

Дослідження виконане в рамках запланованої науково-дослідної теми кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету. Тематика роботи: «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворень у нормі, при патологічних станах та під впливом зовнішніх чинників», реєстраційний номер 0118U004457. Керівником дослідницької роботи є професор О.М. Проніна, а здобувач виступає як співвиконавець.

У межах дослідження використані матеріали, які включають препарати ясен лабораторних білих щурів, ущільнені у парафін і епоксидну смолу, а також гістотопографічні епоксидні зрізи.

Під час вибору моделі для експериментальних досліджень було враховано, що білі щури є оптимальними біологічними об'єктами для проведення групових експериментів. Це обумовлено їхньою здатністю забезпечувати отримання однорідних видових змін, що сприяє підвищенню надійності результатів.

Виведення тварин з експерименту здійснювали шляхом передозування тіопенталу натрію під ефірним наркозом, суворо дотримуючись регламентованих часових інтервалів. Забір матеріалу та завершення експерименту проводили у визначені терміни — на 1-му, 4-му, 8-му, 12-му та 16-му тижнях від початку дослідження. (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл експериментальних тварин відповідно до термінів спостереження

Термін спостереження	Групи дослідження		
	Контрольна група(n=10)	Експериментальні групи (n=50)	Всього
1 тиждень	10	10	
4 тиждень		10	
8 тиждень		10	
12 тиждень		10	
16 тиждень		10	
Всього	10	50	60

Примітка: n – кількість тварин у кожній групі

Тварини з усіх груп перебували на типовому раціоні, що застосовується в віварії Полтавського державного медичного університету. У процесі щоденного огляду контролювали загальний стан, особливості поведінки, вираженість

відхилень, наявність місцевих змін, динаміку маси тіла та рівень летальності серед білих щурів.

Експеримент та відбір тварин проводили поетапно. Спершу ретельно оглядали щурів, оцінюючи стан їхньої шкіри, рівень рухової активності та масу тіла. Далі тварин піддавали тижневому карантину перед початком дослідження. На наступному етапі визначали контрольні рівні показників, що вивчаються, відбираючи лише тих щурів, у яких не спостерігалось значних відхилень від норми.

У якості об'єктів дослідження використовували ясна щурів із контрольної та експериментальної груп. Тваринам експериментальної групи вводили комплекс харчових добавок. Зразки тканин ясен щурів поміщали у відповідні фіксуєчі розчини залежно від запланованих методів дослідження.

2.2. Методичний підхід до експериментального моделювання впливу комплексу харчових добавок

Під час підготовки експерименту із передбаченими 85 зразковими тваринами було виключено 25 особин через невідповідність критеріям маси тіла, пошкодження шкіри, надмірну рухову активність або прояви агресивної поведінки. Унаслідок проведення процедури відбору, кількість тварин у контрольній та експериментальній групах становила 60 особин, які були належним чином розподілені відповідно до сформованих груп.

Контрольна група, що складалася з 10 тварин, протягом усього періоду дослідження отримувала пероральне введення фізіологічного розчину. Цю процедуру здійснювали на визначених часових етапах, які збігалися з моментами введення комплексу харчових добавок тваринам експериментальної групи. Водночас особини контрольної групи мали необмежений доступ до питної води і отримували стандартний раціон харчування, що забезпечувало базові фізіологічні потреби. Забір біологічного матеріалу для подальшого

аналізу проводили після завершення основного етапу експериментальних заходів, як у контрольній, так і в експериментальній групах.

Тварини з експериментальної групи протягом 1–16 тижнів отримували комплекс харчових добавок, при цьому мали вільний доступ до питної води та стандартного раціону в умовах віварію. Розчин добавок готували безпосередньо перед його застосуванням і вводився кожній тварині вранці, перед основним годуванням, у дозі 0,5 мл перорально. До складу розчину входили наступні компоненти: 0,6 мг/кг нітриту натрію, 20 мг/кг глютамату натрію та 5 мг/кг барвника Понсо 4R.

Слід зазначити, що концентрації компонентів були знижені удвічі порівняно з максимально допустимими нормами для харчової промисловості, визначеними Державним стандартом України. Згаданий стандарт було схвалено уповноваженим органом відповідно до положень Закону України "Про стандартизацію". Він встановлює загальні принципи, методологічні правила та технічні характеристики для багаторазового застосування, орієнтовані на забезпечення високого рівня систематизації на основі консенсусу учасників стандартизації.

Тваринам із експериментальних груп розчин із комплексом харчових добавок вводили щодня відповідно до тривалості експерименту. Зокрема, тварини 1-ї групи отримували розчин протягом 1 тижня, тварини 2-ї групи – протягом 4 тижнів, 3-ї групи – протягом 8 тижнів, 4-ї групи – протягом 12 тижнів, а 5-ї групи – протягом 16 тижнів.

Слід зауважити, що ключові правові положення щодо регулювання використання харчових добавок у продуктах, призначених для споживання людиною, були визначені Директивою Ради Європи від 21 грудня 1988 року, яка стосується гармонізації законодавств держав-членів стосовно харчових добавок, дозволених у харчових продуктах (89/107/ЄЕС), а також Директивою 95/2/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 20 лютого 1995 року.

Відповідно до зазначених нормативних актів, у країнах Європейського Союзу встановлено обмеження або повну заборону на використання таких

речовин, як нітрит натрію, глютамат натрію та Понсо 4R. Водночас чинні стандарти України (ДСТУ) не містять аналогічних заборон чи обмежень щодо застосування цих добавок.

2.3. Методика забору біологічного матеріалу для подальшого вивчення

Забір біологічного матеріалу з прикріпленої частини ясен у лабораторних щурів для проведення експериментального дослідження здійснювався у суворо контрольованих стерильних умовах операційного залу кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Полтавського державного медичного університету. Евтаназія експериментальних тварин проводилася із застосуванням методики передозування тіопенталом натрію під ефірним наркозом, що забезпечувало гуманні умови завершення експерименту.

Після введення загальної анестезії проводилась ретельна підготовка операційного поля. Місце хірургічного доступу очищали від шерсті за допомогою леза, закріпленого у затискачі Кохера. Далі щура фіксували закріплюючи кінцівки на малому операційному столі, призначеному для забезпечення стабільності під час процедури забору матеріалу (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 – Підготовка та фіксація щура перед забором прикріпленої частини ясен для експериментального дослідження.

2.4. Методи дослідження та їх обґрунтування

Під час виконання дисертаційного дослідження ми використали такі методи дослідження:

- 1) експериментальний – використовувався під час створення моделі дії харчових добавок у комплексі;
- 2) морфометричний метод;
- 3) гістологічне дослідження ясен білих щурів (тонкі та напівтонкі зрізи, із застосуванням декількох методів забарвлення, відповідно до наших цілей дослідження);
- 4) електронномікроскопічне дослідження структури ясен білих щурів;
- 5) біохімічний метод;
- 6) імуногістохімічний метод дослідження ясен щурів;
- 7) реконструктивний метод дослідження прикріпленої частини ясен білих щурів;
- 8) статистичне опрацювання отриманих результатів за допомогою пакету програми Excel.

2.4.1. Морфометрія кровоносних судин та структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів

Під час вивчення судин гемомікроциркуляторного русла ми проводили вимірювання таких параметрів, як загальний діаметр судин, діаметр їхнього просвіту та товщина стінок артеріол, венул і капілярів. Для визначення цих показників використовували окулярну лінійку.

Реальний діаметр судин (D) визначався за допомогою окуляр-мікрометра при застосуванні збільшення мікроскопа, де об'єктив - 20, окуляр - 8 та об'єктив - 10, окуляр - 8, враховуючи ціну поділки (K), використовуючи формулу:

$$D = d \times K, \quad (2.1)$$

де D - дійсний діаметр судин;

d - замірний діаметр;

K - коефіцієнт окулярної мірної лінійки.

В окулярі-мікрометрі (K) ціну поділки ми визначили за сіткою камери Горяєва. Довжина сторони малого квадрата камери, згідно з паспортом, 50 мкм. Об'єктив - 20 при збільшенні, окуляр - 8, ціна поділки (K) - 100 мкм (0,1 мм), а під час збільшення об'єктив - 20, окуляр - 8, ціна поділки (K) складала 50 мкм (0,05 мм).

Вимірювання параметрів судин здійснювалося методом лінійного інтегрування. Для цього окуляр-мікрометр орієнтували під прямим кутом до поздовжньої осі судини, після чого виконували вимірювання довжин хорд на місці перетину судин. Питомий об'єм судин розраховували за формулою:

$$V_v^i = \frac{\sum d_i \times l_i}{L} \quad (2.2)$$

де d - середня сума хорд пересічення із лінійкою окуляра;

l - ціна ділення лінійки;

L - довжина лінійки;

V_v^i - питомий об'єм судин.

Питому площу судинної поверхні визначили за формулою:

$$S_v^i = \frac{4V_v^i}{D_i} \quad (2.3)$$

Де V_v^i - питомий об'єм судин;

D_i - середній діаметр судин;

S - питома площа поверхні судин.

2.4.2 Гістологічне дослідження ясен білих лабораторних щурів

Зразки для мікроскопічного аналізу були взяті після проведення процедури евтаназії щурів, відповідно до термінів експериментального дослідження, з обов'язковим попереднім зважуванням тварин у кожній

експериментальній групі. Після вилучення ясен їх ретельно промивали ізотонічним фізіологічним розчином, щоб видалити залишкові забруднення та кров. Подальша фіксація тканин здійснювалась у 10-відсотковому водному розчині формальдегіду протягом 24–48 годин у герметичних контейнерах, що забезпечують повну ізоляцію від зовнішнього середовища. Використання цього фіксатора забезпечує запобігання аутолізу клітинних структур, сприяє стабілізації тканин і створює оптимальні умови для проведення подальших досліджень, включаючи гістологічне фарбування.

Зразки ясен були ущільнені в парафін, після чого на мікротомі MC-2 виготовляли зрізи товщиною 3–5 мкм. Підготовлені зрізи фарбували за допомогою гематоксиліну та еозину, гематоксиліну Майєра, а також за ван Гізона.

Препарати згодом вивчали за допомогою світлового мікроскопа із цифровою мікрофотонасадкою фірми Olympus C 3040-ADU з адаптованими для таких досліджень програмами (Olympus DP - Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802).

Морфологія ясен досліджувалася за допомогою епоксидних шліфів. Методика пластинації та створення таких шліфів для мікроскопічного аналізу дозволяє ретельно вивчати структури органів на великій оглядовій площині. Суть методу полягає у тому, що біоптат занурюється в епоксидну смолу Епон 812, після чого з нього виготовляються шліфи без етапу постфіксації. Процес включає дегідратацію тканин, їхнє подальше ущільнення в епоксидній смолі та полімеризацію.

Також біоптати ущільнювали в епоксидну смолу. Біологічний матеріал гострим лезом різали на невеличкі сегменти, що фіксували у 2,5 % розчин глютарового альдегіду на 4 доби при температурі 4 °С. Після промивки в чотирьох порціях 0,1 М фосфатного буфера протягом 2 годин, шматки занурювали в розчин чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері із рН 7,4: 6,71 % NaH_2PO_4 - 6,3 мл, 2,52 % NaOH - 3,8 мл, 5,4 % глюкоза - 2,5 мл, 2 % розчин

осмієвої кислоти - 12,3 мл, 1% CaCl_2 - 0,05 мл (із розрахунку на 25 отриманих зразків) на 2 год при 4 °С.

Після фіксації шматочки тканин відмивали від фіксатора у 0,1 М фосфатним буфером рН 7,3 протягом 1 год (4 порції по 15 хв) із подальшим зневодненням у етиловому спирті різної міцності (50⁰, 60⁰, 70⁰, 80⁰, 90⁰, 96⁰) по 30 хвилин із трьохразовою заміною у кожній порції.

Далі ущільнення виконували у сумішах спирту з ацетоном у різних співвідношеннях (3:1, 1:1, 1:3), а також тричі у чистому ацетоні протягом 15 хвилин. Потім матеріал обробляли шляхом занурення у суміші ацетону з епоксидною смолою (співвідношення 3:1, 1:1, 1:3) на 30 хвилин або 1 годину. Після цього матеріал просочували у чистій епоксидній смолі при температурі 35 °С у термостаті. Завершальним етапом було розміщення зразків у желатинові капсули, які заливали смолою й піддавали полімеризації протягом трьох діб за чергових температурних режимів: 35 °С, 45 °С і 60 °С.

На ультрамікроскопі Сумського ВО “Selmi” УМТП-7 (серійний номер 8–31.4, ТУ 25-7401 0063-91) отримали напівтонкі зрізи.

За допомогою стереоскопічного мікроскопа було проведено оцінювання якості зрізів. Візуально ідентифіковані високоякісні зрізи товщиною 1–2 мкм обережно знімали зі зворотнього боку сухого леза за допомогою тонкого пінцета.

Після цього зрізи переносили в краплю 10% розчину ацетону, змішаного з дистильованою водою, яка була попередньо нанесена на предметне скло. Зазначена методика забезпечувала рівномірне розпрямлення та фіксацію зразків на поверхні скла.

З метою забезпечення рівномірного розташування напівтонких зрізів було застосовано спеціалізований трафарет для розкладки, який давав змогу оптимально розмістити 18 зрізів уздовж одного краю предметного скла. В ході дослідження встановлено, що кількість втрат зрізів не перевищувала 3–4%, що відповідає прийнятним нормам у подібних експериментальних дослідженнях.

Перед процедурою фарбування усі предметні стекла зі зрізами проходили етап термостатування. Цей процес тривав 24 години при температурному режимі 45–50 °С, що сприяло надійному прикріпленню зрізів до поверхні скла, забезпечуючи їх стабільність під час подальших маніпуляцій.

Барвники, використані в експерименті, були свіжоприготовленими та ретельно очищеними через подвійне фільтрування. Застосовували 1% розчин метиленового синього за методикою Lynn J.A. або модифіковані поліхромні барвники, які забезпечували високий рівень контрастності та якість забарвлення зрізів для подальшого мікроскопічного аналізу.

Поліхромний барвник складався із двох колорантів:

- розчин А: метиленовий синій - 130 мг, азур II - 20 мг, гліцерин - 10 мг, метанол - 10 мг, 0,15 М фосфатний буфер рН 6,9 - 30 мл, дистильована вода - 50 мл;

- розчин Б: базовий розчин - 100 мг фуксину, що розчинений у 10 мл 50⁰ етанолу. До 3 мл базового розчину додали 57 мл дистильованої води.

Процес забарвлення у розчині А тривав від однієї до трьох хвилин за температури 65 °С, після чого зразки піддавали промиванню дистильованою водою. У випадку з розчином Б забарвлення здійснювалося за кімнатної температури протягом 20–30 секунд.

Після проведення процедури зрізи ретельно промивали, а потім фіксували під покривними скельцями в полістиролі. По завершенні етапу полімеризації підготовлені зразки аналізували за допомогою світлового мікроскопа.

2.4.3 Імунногістохімічні метод дослідження ясен білих лабораторних щурів

Імуногістохімічне дослідження проводилося на тонких формаліново-парафінових зрізах ясен щурів. Для визначення клітинної проліферації ми використали рекомбінантні кролячі моноклональні первинні антитіла Anti-Ki-67 (Cat. No. ab16667, Abcam, США). Виявлення CD68⁺ клітин проводилося з

використанням рекомбінантних кролячих мультиклональних первинних антитіл Anti-CD68 (Cat. No. ab303565, Abcam, США). Визначення антитіл здійснювали із використанням полімерної системи Mouse/Rabbit PolyVue™ HRP/DAV (Diagnostic BioSystems, США). Зрізи дозобарвлювали гематоксиліном Майєра (Biognost, Хорватія).

Результати імуногістохімічного дослідження були проаналізовані через підрахунок кількості позитивно забарвлених ділянок тканини. Інтенсивність експресії маркерів Ki-67 та CD68⁺ оцінювали за принципом імуногістохімічної реакції з використанням напівкількісного методу. Цей підхід дозволяв визначити наявність, відсутність та ступінь інтенсивності забарвлення клітин, які містять зазначені біомаркери. Визначення кількості мічених клітин із експресією Ki-67 та CD68⁺ проводили у відносному показнику — у відсотках. Для цього підраховували частку позитивно забарвлених клітин у десяти полях зору, кожне з яких містило щонайменше 100 клітин. На основі отриманих даних обчислювався середній відсоток, що слугував для визначення індексу проліферативної активності (IM%).

Експресію білків Ki-67 та CD68⁺ оцінювали в клітинах різних шарів епітелію ясен щурів, включаючи базальний, шипуватий, зернистий та роговий шари. При цьому позитивною реакцією на маркер Ki-67 вважали забарвлення саме у зазначених шарах епітелію. У ході імуногістохімічного дослідження позитивна реакція на маркери Ki-67 та CD68⁺ була підтверджена коричневим забарвленням ядер клітин, інтенсивність якого варіювалася залежно від рівня експресії біомаркерів.

Для оцінки експресії було застосовано напівкількісний метод, що враховував як інтенсивність, так і гомогенність забарвлення патологічних змін.

Аналіз рівня експресії білка Ki-67 дозволяє визначити проліферативну активність клітин ясен у щурів після введення комплексу харчових добавок. Додатково, маркер CD68⁺ використовувався для детекції макрофагів і визначення їх кількісного рівня в досліджуваних зразках, що сприяє оцінці запальних і регенеративних процесів у тканинах.

Мікроскопію проводили за допомогою світлового мікроскопа фірми «Olympus С 3040-ADU із вбудованими для таких досліджень програмами (Olympus DP – Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802)» та з використанням об'єктивів $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$.

2.4.4 Електронномікроскопічне дослідження структурних компонентів ясен лабораторних тварин

Забір біологічного матеріалу проводили дотримуючись загальноприйнятих правил.

Матеріал розрізали гострим лезом на дрібні сегменти розміром близько 1 см та фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з рН (7,3-7,4), приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга [195, 196].

Після фіксації протягом 50-60 хвилин зразки переносили у свіжий буферний розчин, де їх промивали впродовж 20-30 хвилин. На наступному етапі виконували постфіксацію зразків у 1% розчині чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом години.

Далі проводили процес дегідратації, використовуючи поступові концентрації спиртів, а також ацетон. Після дегідратації зразки заливали в суміш епоксидних смол. Ультратонкі зрізи, отримані за допомогою ультрамікроскопа ЛКВ-3, фарбували 1%-м водним розчином уранілацетату, а потім додатково контрастували цитратом свинцю за методом Рейнольдса.

Фінальні дослідження проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125К (серійний номер 38-76, ТУ 25-07-871-70) при прискорюючій напрузі 50-75 кВт.

Морфометричні дослідження проводили із застосуванням системи візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення з мікроскопа Olympus С 3040-ADU з адаптованими для таких досліджень програмами (Olympus DP - Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802) виводили на монітор персонального комп'ютера. Обробку даних здійснювали з використанням

програмного забезпечення «ВидеоТест-5.0», «КААРА Image Base» та Microsoft Excel.

Аналіз виконували у визначені терміни дослідження на зразках ущільнених в парафін і забарвлених гематоксиліном та еозином та ущільнених в епоксидну смолу і забарвлених метеленовим синім. Встановлення кількісних показників має ключове значення, оскільки саме ці дані забезпечують можливість отримання об'єктивних і стандартизованих морфологічних характеристик. На основі таких показників ми сформуваємо базу для оцінки структурних змін в експерименті.

2.4.5 Реконструктивні методи дослідження ясен білих лабораторних щурів

Визначення розмірів, візуалізація форми та просторових взаємозв'язків структурних компонентів тканин ясен на мікроскопічному рівні здійснюється за допомогою реконструктивних методів, основою яких є аналіз серійних зрізів різного типу (гістологічних, напівтонких і ультратонких). Для забезпечення високої точності вимірювань і збереження топологічних особливостей об'єкта важливо, щоб товщина зрізів була як мінімум у 20-30 разів меншою за фактичний розмір об'єкта. Напівтонкі зрізи виготовляли з товщиною 1-2 мкм, тоді як для ультратонких прагнули зменшити цю величину до максимальної межі, не більше 500 нм.

Подальший аналіз здійснювали шляхом послідовного мікрофотографування серійних зрізів із використанням цифрового мікроскопа Olympus C 3040-ADU у поєднанні зі спеціалізованими програмами (Olympus DP-Soft, ліцензія № VJ285302, VT310403, 1AV4U13B26802), адаптованими для проведення таких досліджень.

Мікрофотографії, отримані шляхом обробки первинних знімків, формувалися за допомогою програмного забезпечення Photoshop версії 7.0 CS. Процес створення карт передбачав перенесення окремих фотознімків на базовий шар з поступовим їх поєднанням, спершу вручну, а потім із застосуванням

покрокових алгоритмів. Для забезпечення гармонійних переходів між фрагментами зображення їх межі обробляли з використанням напівпрозорості, що сприяло створенню цілісної візуальної структури. На завершальному етапі створені фотокарти друкували у форматі А3, після чого здійснювався ретельний аналіз отриманих матеріалів.

Створення таких фотографічних реконструкцій суттєво розширює можливості аналізу досліджуваних зрізів тканин або органів на рівні збільшення, що займає проміжне місце між світловою та електронною мікроскопією. Це стає можливим завдяки поєднанню товщини зрізу, яка становить близько 1 мкм (приблизно 1000 нм), із масштабом реконструкції, що зазвичай досягає приблизно 50×100 см. Такі фотореконструкції надають цілісне уявлення про об'єкт дослідження, дозволяючи визначати межі окремих елементів клітинної структури тканин ясен, аналізувати будову судин гемомікроциркуляторного русла та ідентифікувати ділянки, які потребують більш детального вивчення.

У межах морфометричних досліджень тканинного та клітинного складу ясен у щурів на світлооптичному рівні використовували серійні напівтонкі зрізи. З метою вибіркового аналізу з ущільнених тканинних фрагментів методом випадкових чисел відбирали по десять блоків, з яких виготовляли серії зрізів. Ці зрізи монтували на предметні скельця відповідно до трафаретної техніки, що забезпечувала хронологічний порядок їхнього розташування. Додатково виконували підрахунки на підставі парафінових зрізів і епоксидних шліфів.

У щурів інтактної та експериментальних груп на кожен термін спостереження отримували близько 200 зрізів товщиною 1–2 мкм. Їх фарбували за стандартизованими умовами, дотримуючись ідентичності експозиції для забезпечення порівнюваності результатів.

2.4.6 Біохімічні методи дослідження

Дослідження проводили на 10% гомогенаті тканин ясен щурів. Тканини піддавали гомогенізації в 10 мМ трис-НСІ буфері з рН 7,4 протягом 30–40 секунд. Після цього гомогенат фільтрували та центрифугували при 1000 g протягом 10 хвилин. Отриманий супернатант використовували для подальших біохімічних аналізів.

Концентрацію малонового діальдегіду визначали методом, що базується на його специфічній взаємодії з 1-метил-2-феніліндолом у суміші метанолу та ацетонітрилу. У результаті реакції утворюється хромоген помаранчевого кольору (карбоціаніновий барвник). До пробірок додають 0,2 мл 10%-го гомогенату ясен, а в контрольну пробірку вносять аналогічний обсяг суміші метанолу та ацетонітрилу. Далі до кожної пробірки додавали 0,65 мл 1 мМ розчину 1-метил-2-феніліндолу, приготованого в суміші вказаних розчинників.

Для запуску реакції додавали 0,15 мл концентрованої соляної кислоти. Пробірки інкубують за температури 45 °С протягом 40 хвилин, після чого проводять центрифугування зі швидкістю 3000 об/хв протягом 10 хвилин. У надосадову рідину додавали 2,5 мл суміші метанолу та ацетонітрилу. Абсорбцію вимірювали у кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм при довжині хвилі $\lambda=586$ нм порівняно з контрольним зразком. Для вимірювання використовували спектрофотометр Ulab 101 від Germaine Laboratories, Inc.

Концентрацію вільного малонового діальдегіду розраховували за формулою: C (МДА) = $A \cdot 113,75$ мкмоль/г тканини.

Концентрацію нітритів визначали на основі утворення діазосполук, які формувалися в реакції сульфанілової кислоти з додаванням α -нафтиламіну (реактив Грісса-Ілосвая). У результаті цих процесів виникали похідні червоного кольору (азобарвники), інтенсивність яких прямо пропорційна вмісту нітритів.

Перший етап методики передбачав підготовку інкубаційного середовища. Для цього до 2,5 мл трис-буферу додавали 0,3 мл водного розчину аргініну і 0,1 мл 1 мМ розчину НАДФН₂. Реакцію ініціювали внесенням 0,2 мл гомогенату

ясен у зазначену суміш, отримуючи аліквоту 1 (A1). Цю аліквоту далі переносили у 1,8 мл дистильованої води з додаванням 0,2 мл 1% розчину сульфанілової кислоти. Суміш залишали на 1 хвилину в темному місці за кімнатної температури. Після цього додавали 0,2 мл 1% розчину α -нафтиламіну й витримували ще 10 хвилин в аналогічних умовах.

Для фотометрування використовували кювету з товщиною прошарку 5 мм, вимірювання проводилось у порівнянні з дистильованою водою на довжині хвилі 530 нм із використанням спектрофотометра Ulab 101 (Germaine Laboratories, Inc.). Остаточний розрахунок концентрації нітритів виконували за формулою: $C = A1 \cdot 0,30104$; мкмоль/л.

2.4.7 Статистичне оцінювання отриманих результатів експериментального дослідження

Для проведення статистичного аналізу отриманих даних було використано програмний пакет InStat, призначений для медико-біологічних та епідеміологічних досліджень. Цей програмний комплекс забезпечує всебічну статистичну обробку результатів, пропонуючи можливість не лише аналізу, але й отримання прогнозованих величин, що є надзвичайно важливими для глибшої інтерпретації отриманих результатів:

M - середнє значення;

σ - стандартне відхилення;

m - стандартна похибка середнього значення.

Порівняльний аналіз було проведено за допомогою t-критерію (правила Стьюдента). Цей тест оцінює потенційну ефективність методу та достовірність результатів порівняно з іншими показниками.

P - ($T \leq t$) одностороннє - ймовірність того, що середні значення співпадають (***) - найменша, ** - дуже мала, * - мала, xxx - велика) *t* критичне - критерій Стьюдента, що розраховується за таблицями та повинно бути $>$ за *T*.

Результати обчислень були представлені у графічній формі у вигляді гістограм за допомогою програм Microsoft Office Excel із вказанням достовірних інтервалів при рівні достовірності 95 % ($P=0,95$).

Якщо параметр, який ми хочемо дослідити, підлягає нормальному розподілу (Гауса), то для вибірки x_1, x_2, \dots, x_n інтервальну оцінку математичного сподівання отримуємо за формулою:

$$M = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + \dots + x_n) \quad (2.4)$$

Стандартне відхилення вибірки розраховуємо за формулою:

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{n-1} ((x_1 - M)^2 + (x_2 - M)^2 + \dots + (x_n - M)^2)} \quad (2.5)$$

Для побудови межі похибки при рівні значущості $p = 1 - P = 0,05$ за таблицями t-розподілу Стьюдента знаходимо критичне значення

$t_{\frac{p}{2}}$ при $n-1$ ступенях вільності. Межа похибки має вигляд

$$m = t_{\frac{p}{2}} \times \frac{\sigma}{\sqrt{n}} \text{ а довірчий інтервал } M \pm m.$$

Порівнюючи дві вибірки ми маємо гіпотези:

$H_0: M_1 = M_2$ - співпадіння середніх значень.

$H_1: M_1 \neq M_2$ - відрізняються середні значення.

Для даного рівня достовірності знайшли критичне значення $t_{кр}$ при $2n-2$ ступенях вільності.

t знаходимо за формулою:

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2 + \sigma_2^2}{2} \cdot \frac{1}{n(n-1)}}} \quad (2.6)$$

де M_1, M_2 - середні значення вибірки.

σ - дисперсії вибірок (D).

Коли $t < t_{кр}$, то приймається гіпотеза про рівність середніх значень.

Перевірку статистичних гіпотез щодо рівності середніх величин проводили при рівнях значущості $P=0,95$ та $P=0,99$.

ВИСНОВОК ДО РОЗДІЛУ 2

Використана методологія дозволила провести комплексний аналіз структурної організації та функціональних змін у прикріпленій частині ясен білих лабораторних щурів, визначити стадії розвитку деструктивних та репаративних процесів, а також простежити еволюцію показників за наявності вираженого впливу комплексу харчових добавок.

Результати розділу викладені в наступних наукових публікаціях автора:

Результати даного розділу використовувались в усіх без винятку друкованих працях при описі дизайну експериментального дослідження, використаних методів і статистичній обробці отриманих результатів.

РОЗДІЛ 3

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЯСЕН ЩУРІВ КОНТРОЛЬНОЇ ГРУПИ ТВАРИН

Загальновідомо, що ясна є невід'ємним компонентом пародонта, що в результаті забезпечує морфофункціональну цілісність ротової порожнини. Ясна відіграють ключову роль у збереженні гомеостазу завдяки поєднанню механічних, бар'єрних, імунних та трофічних властивостей. Згідно з даними морфофункціональних досліджень, ясна утворюють першу лінію захисту між внутрішнім середовищем організму та мікробною екосистемою ротової порожнини.

Епітелій ясен виконує бар'єрну функцію, запобігаючи проникненню мікроорганізмів і токсичних продуктів їхньої життєдіяльності у глибші шари пародонта. Його клітини беруть активну участь у місцевих імунних реакціях, продукуючи цитокіни, хемокіни та антимікробні пептиди, що сприяють підтриманню мікробного балансу. У той же час сполучнотканинна основа, містить у своєму складі фібробластами, колагенові волокна та судини ГМЦР, які забезпечують метаболічну підтримку і регенераційний потенціал тканин ясен.

Підтримання гомеостазу ясен базується на динамічній взаємодії між резидентною мікрофлорою, клітинами імунної системи та компонентами міжклітинного матриксу. Фізіологічний стан характеризується збалансованою активацією захисних механізмів, що запобігає розвитку запальної відповіді. Порушення цієї рівноваги, спричинене дією локальних або системних чинників (гігієнічних, метаболічних, імунних тощо), призводить до активації прозапальних каскадів і прогресування патологічних процесів у пародонті.

Важливим аспектом підтримання гомеостазу є адекватне кровопостачання ясен, яке забезпечує постійний обмін киснем, поживними речовинами та видалення метаболітів. Порушення мікроциркуляції негативно впливає на метаболічні процеси та здатність тканин до репарації. Окрім того, фіброласти

ясен відіграють ключову роль у синтезі компонентів екстрацелюлярного матриксу, що визначає еластичність, міцність і структурну стабільність пародонта в цілому.

Таким чином, ясна є активним регулятором локального гомеостазу ротової порожнини. Їхній функціональний стан відображає рівень адаптаційних можливостей пародонта та загальну реактивність організму. Підтримання цілісності та фізіологічної активності ясен має вирішальне значення для профілактики запальних і деструктивних процесів у тканинах пародонта.

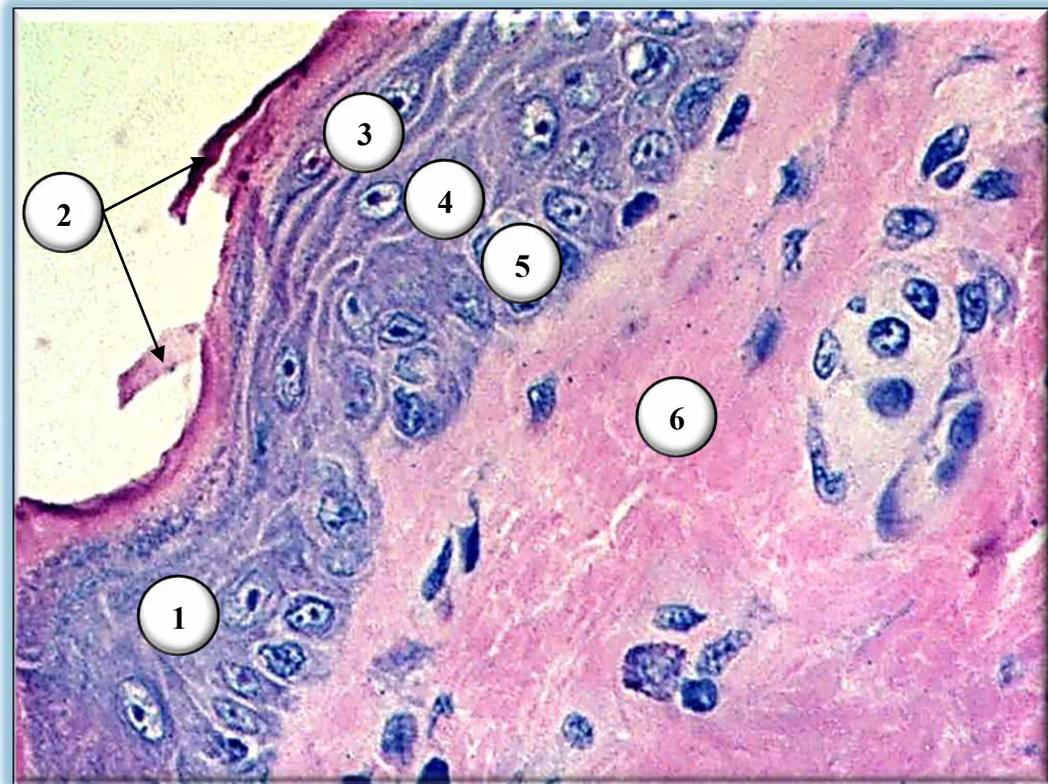
3.1 Структурна організація ясен білих лабораторних щурів контрольної групи.

Ясна у щурів є складною морфофункціональною структурою, що входить до складу пародонта і забезпечує фіксацію зубів у комірках альвеолярного відростка, а також захист глибших тканин ротової порожнини від дії механічних, мікробних та хімічних чинників зовнішнього середовища. Морфологічно ясна щурів поділяються на вільну (маргінальну) та прикріплену частини, які разом формують безперервне покриття коміркових відростків верхньої та нижньої щелеп.

Поверхня ясен вкрита багатошаровим плоским епітелієм, який у більшості ділянок має ознаки зроговіння. Роговий шар забезпечує механічну стійкість до стирання під час жувальних рухів та діє як бар'єр проти проникнення мікроорганізмів. Епітелій характеризується наявністю добре виражених базального, шипуватого, зернистого та рогового шарів, що свідчить про високий рівень диференціації клітинного складу. Базальний шар містить призматичні клітини з інтенсивно забарвленими ядрами, серед яких розташовані камбіальні елементи, здатні до проліферації.

Під епітеліальним покривом розміщується власна пластинка слизової оболонки, утворена щільною неоформленою сполучною тканиною. Основними клітинними елементами цієї зони є фібробласти, фіброцити, макрофаги та

поодинокі плазматичні клітини. Міжклітинна речовина містить значну кількість колагенових волокон, які орієнтовані переважно паралельно поверхні епітелію, що забезпечує еластичність і механічну стійкість тканини. У глибших шарах власної пластинки спостерігаються судини мікроциркуляторного русла — артеріоли, венули та густі капілярні петлі, які формують підепітеліальне судинне сплетення (рис. 3. 1).



Умовні позначки: 1 – слизова оболонка прикріплена частина ясен; 2 – рогові лусочки поверхневого відділу; 3 – зернистий шар ясен; 4 – шипуватий шар ясен; 5 – базальний шар ясен; 6 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен.

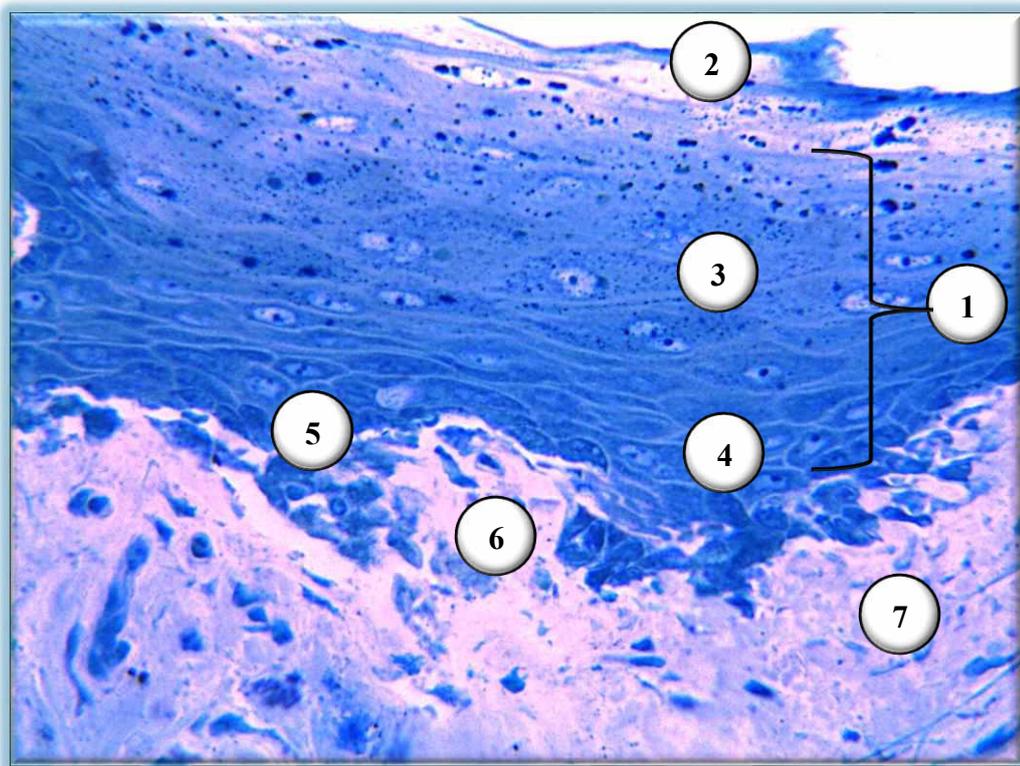
Рисунок 3. 1 – Мікроскопічна будова альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: поліхромний барвник. Зб.: ок.:10; об.:100.

Перехід від ясенного епітелію до зубного характеризується формуванням так званого прикріплювального епітелію, який у щурів має меншу товщину і відзначається слабшим ступенем зроговіння. Ця ділянка забезпечує герметичне

з'єднання епітелію з поверхнею емалі або цементу зуба, запобігаючи проникненню мікробної флори у глибші відділи пародонта.

У прикріплених ділянках ясен спостерігається більш виражений розвиток сполучнотканинних волокон (ретикулярні і колагенові), які міцно зв'язують слизову оболонку з періостом альвеолярного відростка. Завдяки цьому ясна щурів відзначаються високою стійкістю до механічних навантажень, що виникають під час акту жування (рис. 3. 2).



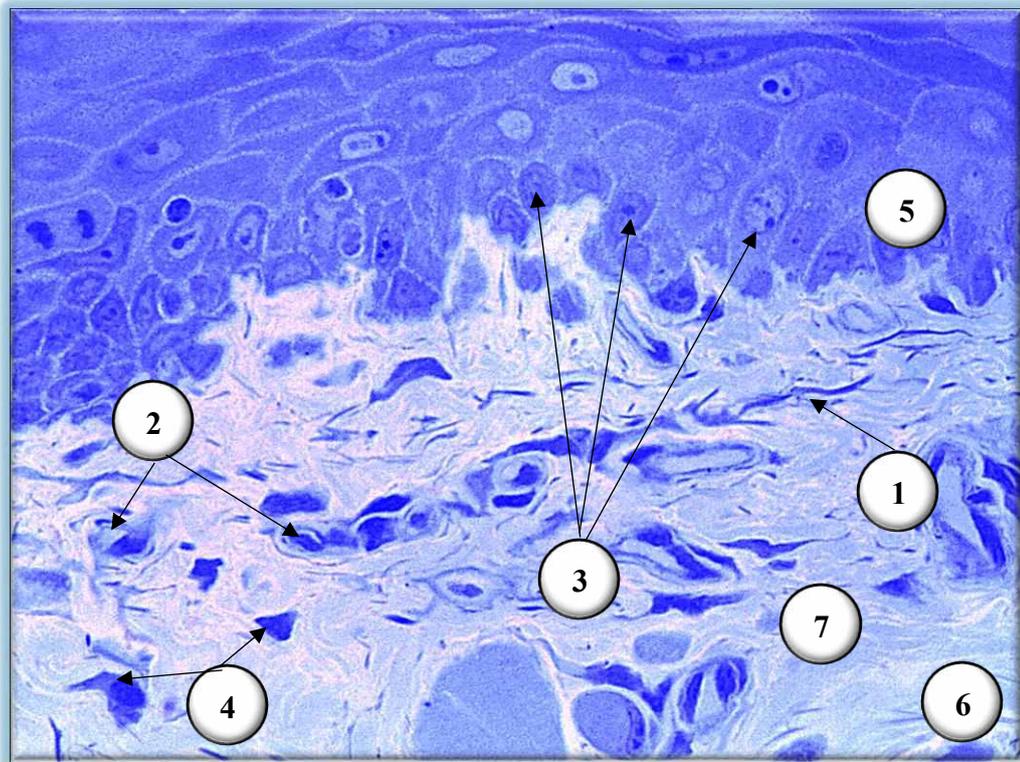
Умовні позначки: 1 – слизова оболонка прикріплена частина ясен; 2 – рогові лусочки поверхневого відділу; 3 – зернистий шар ясен; 4 – шипуватий шар ясен; 5 – базальний шар ясен; 6 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен; 7 – колагенові і ретикулярні волокна.

Рисунок 3. 2 – Мікроскопічна будова альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:20.

Мікроскопічно виявляються також нервові волокна, що формують чутливі закінчення, особливо у поверхневих шарах власної пластинки. Це забезпечує

високу сенсорну чутливість ясен, необхідну для контролю акту жування та адаптації до зміни текстури корму (рис. 3. 3).



Умовні позначки: 1 – поперечний переріз чутливого нервового волокна; 2 – елементи ГМЦР; 3 – ядра епітеліоцитів базального шару ясен; 4 – мастоцити серед волокнистого компоненту базального шару ясен; 5 – базальний шар ясен; 6 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен; 7 – колагенові і ретикулярні волокна.

Рисунок 3. 3 – Мікроскопічна будова альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз.

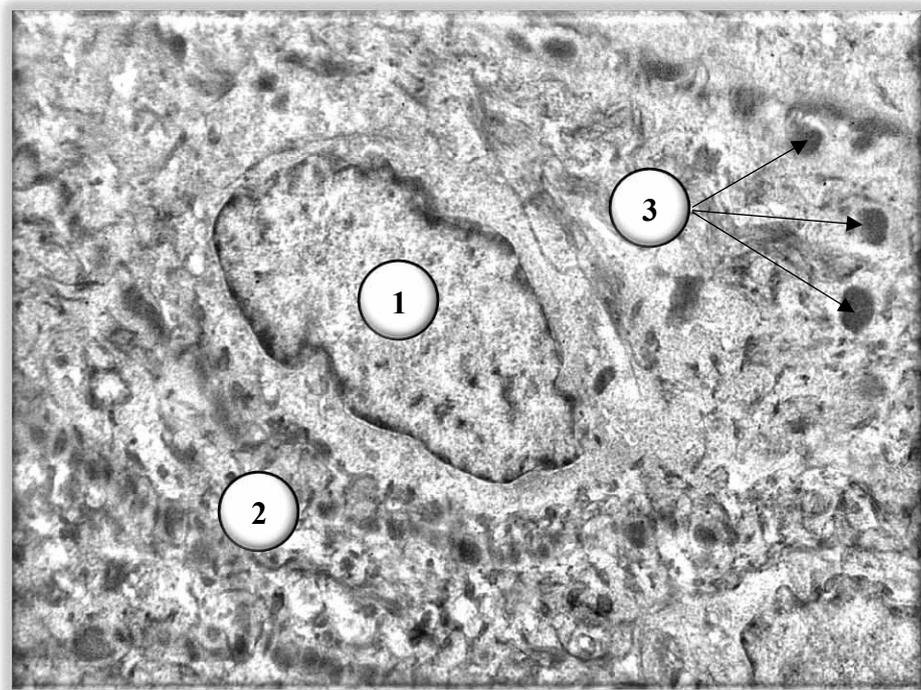
Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

Таким чином, морфологічна будова ясен білих лабораторних щурів контрольної групи на мікроскопічному рівні відображає їхню функціональну спеціалізацію – поєднання захисної, опорної та сенсорної функцій. Добре розвинений епітеліальний покрив, щільна сполучнотканинна основа та розгалужена судинна мережа створюють оптимальні умови для підтримання структурної цілісності та гомеостазу пародонта в цілому.

На субмікроскопічному рівні ясна білих лабораторних щурів теж являють собою складну багатокomпонентну систему, що забезпечує механічний захист, участь у бар'єрних реакціях та підтримання гомеостазу тканин пародонта. Морфологічно, як описано вище, слизова оболонка ясен поділяється на епітеліальний шар та сполучнотканинну основу, або власну пластинку слизової оболонки, що тісно пов'язана з окістям альвеолярного відростка.

На ультраструктурному рівні ця система демонструє виразну просторову диференціацію клітинних елементів та позаклітинних структур, що забезпечують її функціональну спеціалізацію.

Найбільш поверхневий роговий шар складався з епітеліоцитів та міжклітинних елементів. Епітеліоцити на субмікроскопічному рівні мали у своєму складі сплющене ядро без ядерця, а в цитоплазмі велику кількість тонофіламентів і помірно гранули кератогіаліну (рис. 3. 4).

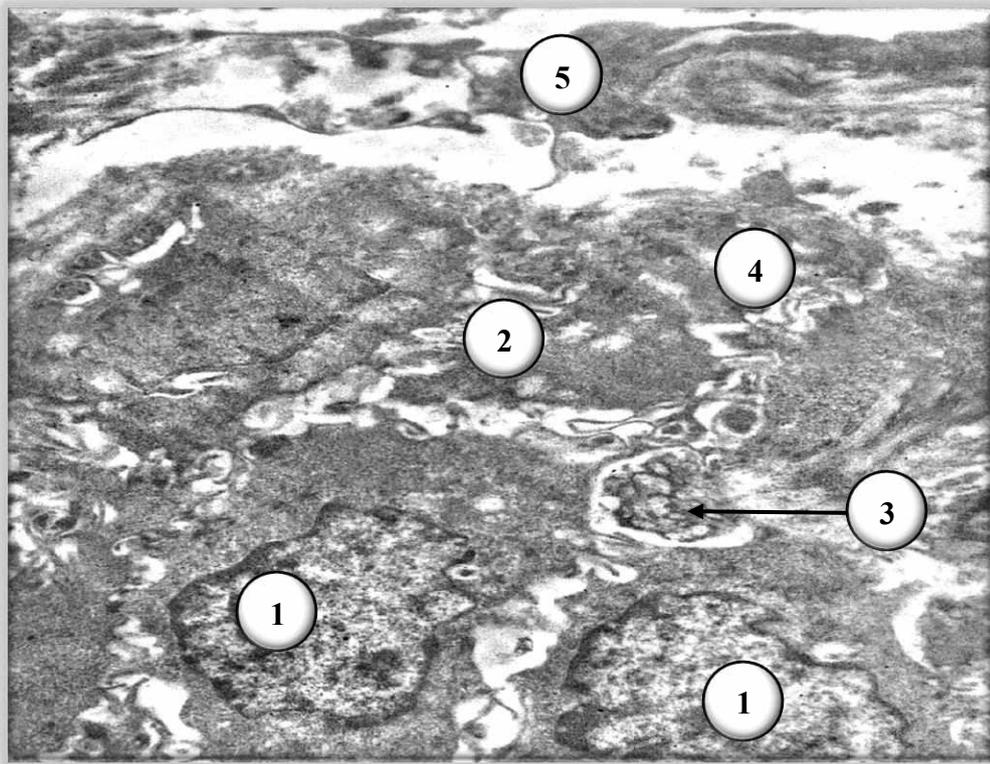


Умовні позначки: 1 – ядро епітеліоциту рогового шару; 2 – тонофіламенти; 3 – гранули кератогіаліну.

Рисунок 3. 4 – Ультраструктура епітеліоцитів рогового шару слизової оболонки ясен білих лабораторних щурів контрольної групи. Електроннограма.

Збільшення: 10000

Слід зазначити, що у подальшому епітеліоцити вищезазначеного шару перетворюються на без'ядерні кератиноцити з ущільненою цитоплазмою, заповненою щільними пучками кератинових тонофіламентів. Плазматичні мембрани епітеліоцитів рогового шару, які цитотопографічно візуалізуються більш поверхнево, зливаються у щільні пластини, утворюючи своєрідні нашарування, що покращує механічну міцність тканини в цілому (рис. 3. 5).



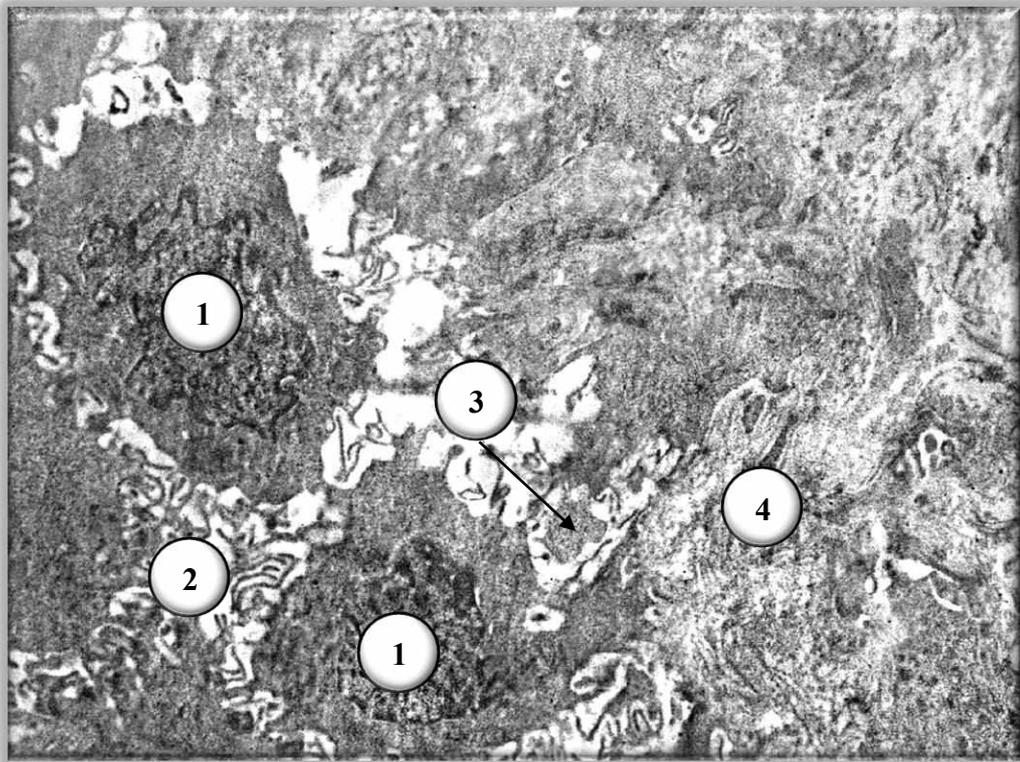
Умовні позначки: 1 – ядро епітеліоциту рогового шару; 2 – тонофіламенти; 3 – редуковане ядро епітеліоциту рогового шару; 4 – сформовані пластини рогового шару; 5 – сформовані рогові лусочки.

Рисунок 3. 5 – Ультраструктурна організація рогового шару слизової оболонки ясен білих лабораторних щурів контрольної групи. Електроннограма.

Збільшення: 8000

Епітеліоцити зернистого шару, на субмікроскопічному рівні, характеризувались наявністю великих електронно-щільних гранул кератогіаліну та ламелярних тілець, які містять гліколіпіди й фосфоліпіди. Лямелярні тільця забезпечували формуванні ліпідного бар'єра, який у свою

чергу сприяв непроникності поверхневих шарів слизової оболонки для ротової рідини і мікроорганізмів. Звертає на себе увагу, що в епітеліоцитах зернистого шару відбується фізіологічний процес редукції органел, тоді як кількість кератинових фібрил збільшується, що у подальшому є передумовою для формування рогового шару (рис. 3. 6).



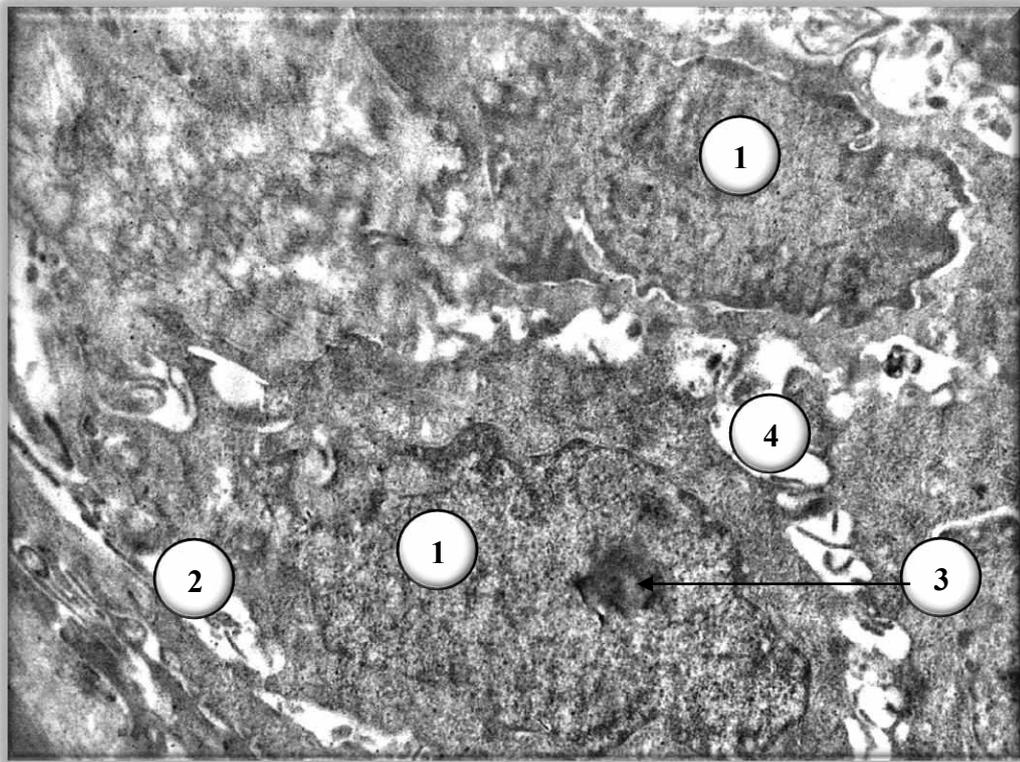
Умовні позначки: 1 – ядро епітеліоциту зернистого шару; 2 – тонофіламенти; 3 – формування лямелярних тілець зернистого шару; 4 – кератинові філаменти зернистого шару.

Рисунок 3. 6 – Ультраструктурна організація зернистого шару слизової оболонки ясен білих лабораторних щурів контрольної групи. Електроннограма.

Збільшення: 8000

Епітеліоцити шипуватого шару мали полігональну форму, між ними чітко визначаються численні десмосомальні з'єднання. Електронно-мікроскопічно добре візуалізувалось, що від плазмолем сусідніх клітин відходять тонофіламенти, які конвергують до десмосомальних пластинок, утворюючи складну сітку цитоскелета. У цитоплазмі містилась значна кількість рибосом,

полісом та везикул ендоплазматичної сітки, що свідчить про активний білковий синтез. Звертало на себе увагу, що міжклітинні простори були нерівномірними та заповненими електронно-світлою речовиною, яка, на нашу думку, відігравала значну роль у міжклітинних комунікаціях і транспортуванні метаболітів між епітеліоцитами (рис. 3. 7).



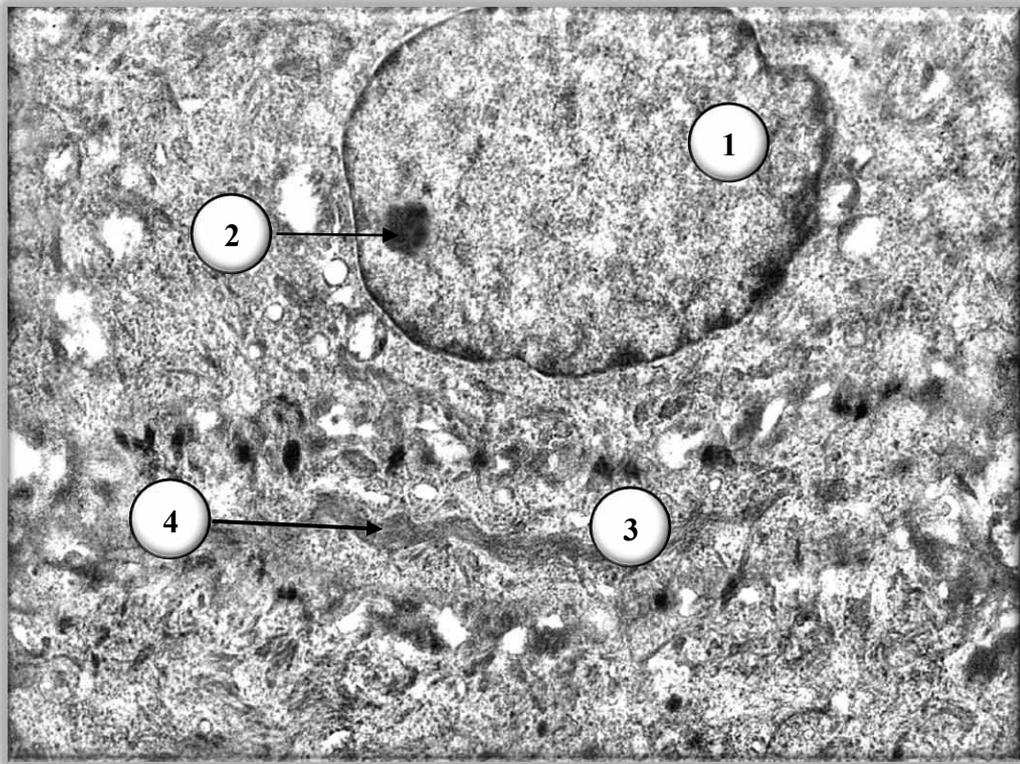
Умовні позначки: 1 – ядра епітеліоцитів шипуватого шару; 2 – міжклітинні простори навколо сусідніх епітеліоцитів; 3 – ядерце епітеліоциту шипуватого шару; 4 – тонофіламенти плазмолемі епітеліоцитів шипуватого шару.

Рисунок 3. 7 – Ультраструктурна організація шипуватого шару слизової оболонки ясен білих лабораторних щурів контрольної групи. Електроннограма.

Збільшення: 8000

Епітеліоцити базального шару мали кубічну або призматичну форму та містили велике еухроматичне ядро з вираженим ядерцем. У цитоплазмі виявлялись численні мітохондрії, добре розвинена грЕПС і помірно виражений апарат Гольджі. Від базальної поверхні клітин відходили гемідесмосоми, які з'єднували цитоплазматичні тонофіламенти з базальною мембраною. Базальна

мембрана складалась з двох зон: світлої і темної, а під нею спостерігались суббазальна зона зі зкупченням фібрил, що формували якірні філаменти. Така їх будова забезпечувала стабільність прикріплення епітелію в умовах механічного навантаження під час жування (рис. 3. 8).



Умовні позначки: 1 – ядра епітеліоциту базального шару; 2 – ядрце епітеліоциту базального шару; 3 – гемідесмосоми сусідніх епітеліоцитів шипуватого шару; 4 – якірні філаменти епітеліоцитів шипуватого шару.

Рисунок 3. 8 – Ультраструктурна організація базального шару слизової оболонки ясен білих лабораторних щурів контрольної групи. Електроннограма.

Збільшення: 8000

Під епітелієм розташована власна пластинка, утворена пухкою волокнистою сполучною тканиною, в якій домінують фібробласти, колагенові волокна, еластичні фібрили, судини мікроциркуляторного русла та клітини імунного захисту. Колагенові волокна переважно формують сітчасту структуру, що з'єднує ясна з періодонтом.

Морфометрично визначено середня товщина епітелію і власної пластинки прикріпленої частини ясен лабораторних тварин контрольної групи (табл. 3. 1).

Таблиця 3. 1

Середня товщина епітеліального шару і власної пластинки прикріпленої частини ясен лабораторних тварин контрольної групи

Показник	Контрольна група
Середня товщина епітелію (мкм)	65,43 ± 6,03
Середня товщина власної пластинки (мкм)	114,55 ± 9,63

Паралельно з цим морфометрично визначена середня кількість шарів епітеліоцитів в епітеліальній пластинці слизової оболонки прикріпленої частини ясен лабораторних тварин контрольної групи (табл. 3. 2).

Таблиця 3. 2

Середня кількість шарів епітеліоцитів в епітеліальній пластинці слизової оболонки прикріпленої частини ясен лабораторних тварин контрольної групи (середня у 10 полях зору)

Показник	Контрольна група
Роговий шар	2,71 ± 0,15
Зернистий шар	3,45 ± 0,03
Шипуватий шар	3,61 ± 0,03
Базальний шар	1,14 ± 0,02

Також морфометрично визначена середня кількість мігрантних клітин сполучної тканини слизової оболонки прикріпленої частини ясен щурів контрольної групи, серед яких візуалізувались: макрофаги як резидентні клітини з округлим ядром і мінливою формою цитоплазми; лімфоцити як клітини з округлим ядром і округлої форми з тонкою смужкою цитолемми навколо базофільного ядра; плазмоцити як клітини округлої форми з базофільним ядром;

мастоцити як клітини овальної, витягнутої форми в цитоплазмі яких знаходились гістамінові секреторні гранули (табл. 3. 3).

Таблиця 3. 3

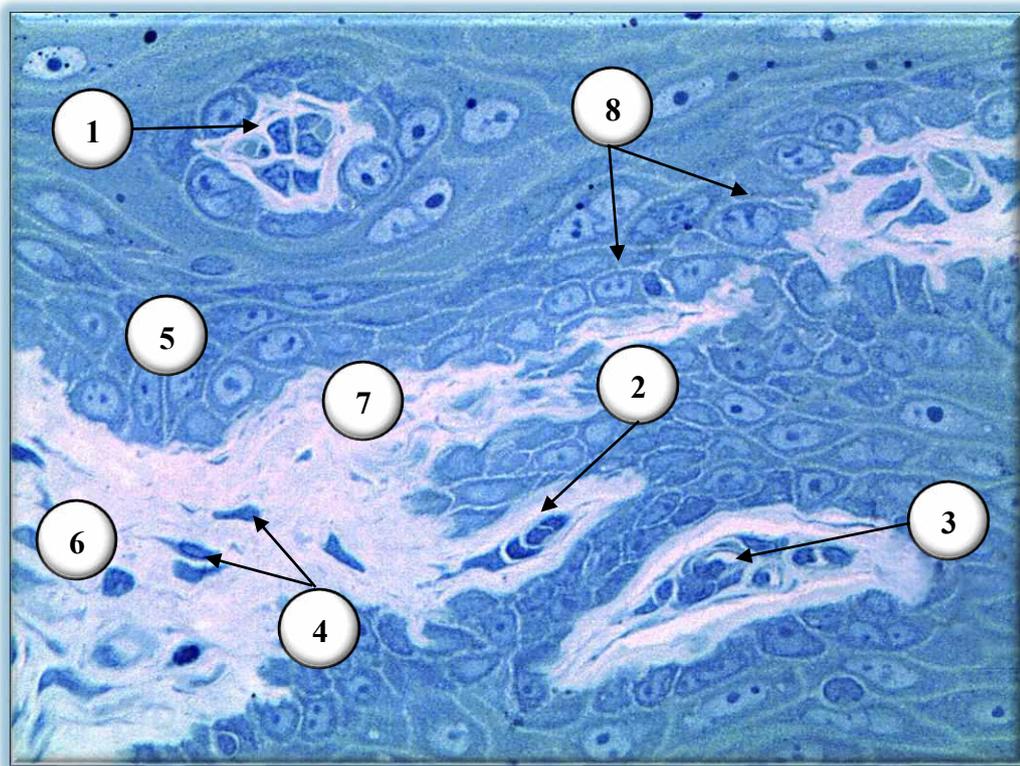
Середня кількість мігрантних клітин сполучної тканини слизової оболонки прикріпленої частини ясен щурів контрольної групи (середня у 10 полях зору)

Мігрантні клітини	Показник
Макрофаги	2,12 ± 0,05
Лімфоцити	2,17 ± 0,08
Плазмоцити	2,19 ± 0,06
Мастоцити	2,23 ± 0,03

Таким чином, ультраструктура ясен щурів відображає складну організацію епітеліальних і сполучнотканинних елементів, зорієнтовану на забезпечення бар'єрної, механічної та метаболічної функцій. Високий рівень синтетичної активності фібробластів, щільні міжклітинні контакти епітелію та розвинена мікроциркуляторна мережа свідчать про здатність тканини швидко реагувати на пошкодження і підтримувати структурно-функціональну цілісність пародонта.

3. 2 Особливості гемомікроциркуляторного русла ясен білих лабораторних щурів контрольної групи

Гемомікроциркуляторне русло (ГМЦР) ясен щурів являє собою складну інтегровану систему судин, яка забезпечує доставку кисню та поживних речовин, видалення продуктів метаболізму, а також бере участь у процесах трофіки, регенерації та місцевої імунної відповіді тканин пародонта. ГМЦР формує структурно-функціональний комплекс, що включає артеріоли, прекапіляри, капіляри, посткапілярні венули, венули та супровідні мікролімфатичні судини (рис. 3. 9).



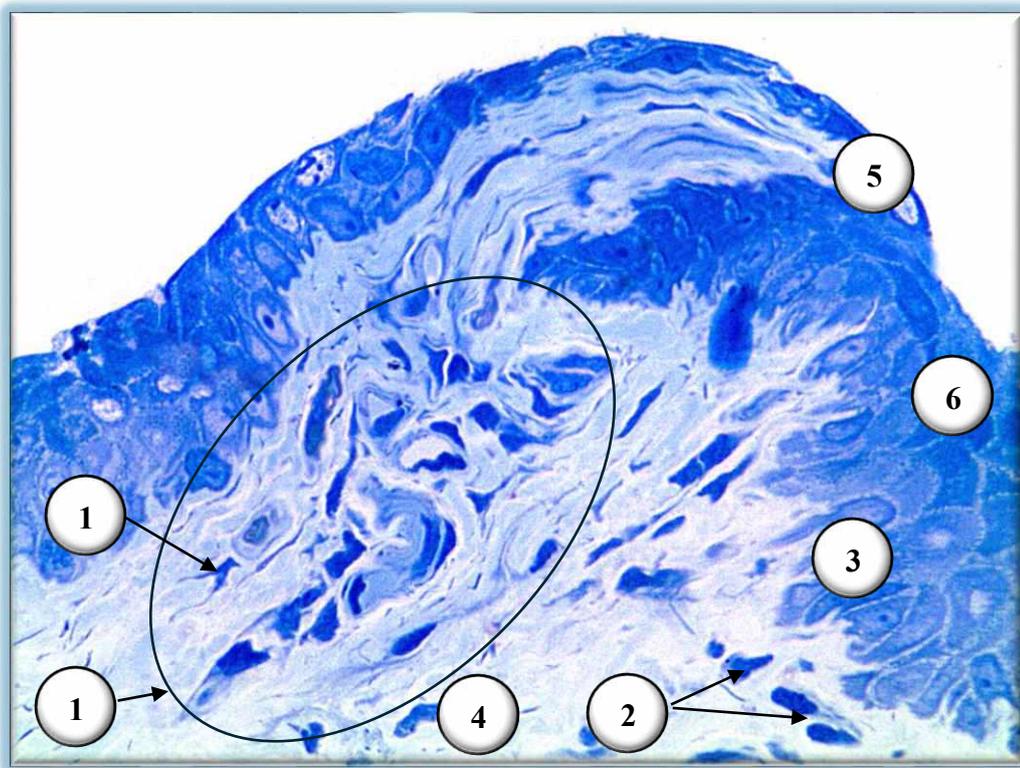
Умовні позначки: 1 – артеріола з форменими елементами крові; 2 – капіляр; 3 – просвіт венули; 4 – фібробласти; 5 – базальний шар ясен; 6 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен; 7 – колагенові і ретикулярні волокна; 8 – ядра епітеліоцитів базального шару слизової оболонки ясен.

Рисунок 3. 9 – ГМЦР альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення:

метиленовий синій. Зб.: ок.:10; об.:20.

На мікроскопічному рівні ця мережа характеризується густою сіткою судин, що формують петлеподібні анастомози, орієнтовані переважно перпендикулярно до поверхні епітелію.

Завдяки такій топографічній особливості розташування судинної сітки в слизовій оболонці і сполучнотканинній основі ясен, створюється ефективний градієнт дифузії, необхідний для живлення епітелію та нижче розташованої сполучної тканини. Найвища щільність мікросудин спостерігається у прикріпленій ділянці ясен, де відбуваються інтенсивні метаболічні процеси, пов'язані, на нашу думку, з регенерацією тканин пародонту (рис. 3. 10).



Умовні позначки: 1 – петлеподібні анастомози на поперечному перерізі; 2 – фібробласти; 3 – базальний шар ясен; 4 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен; 5 – роговий шар; 6 – зернистий шар.

Рисунок 3. 9 – Петлеподібні анастомози та мікросудинна мережа елементів ГМЦР альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.:10; об.:20.

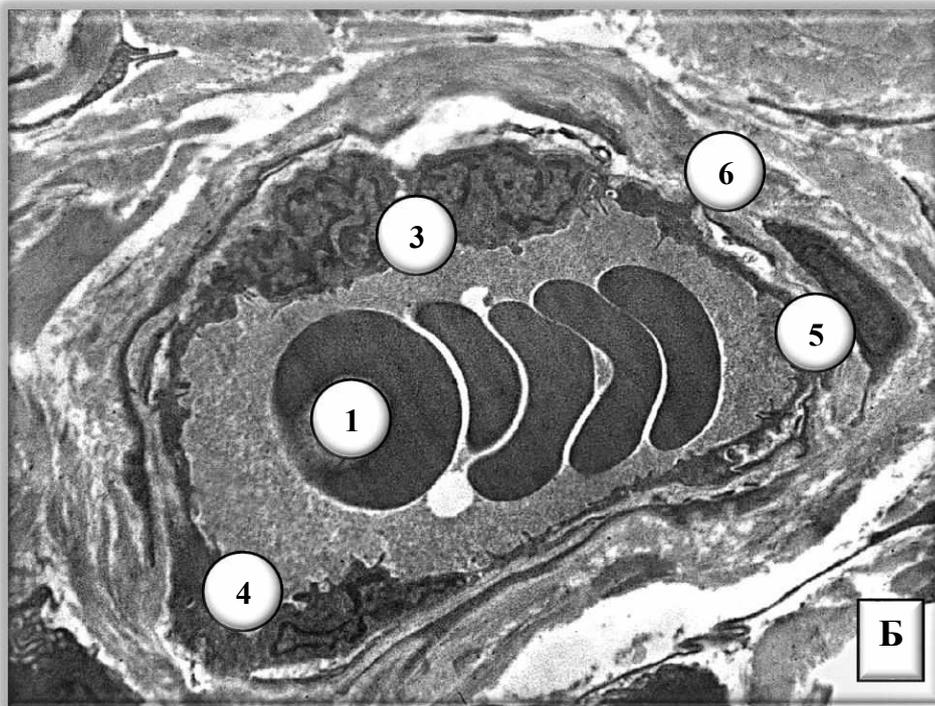
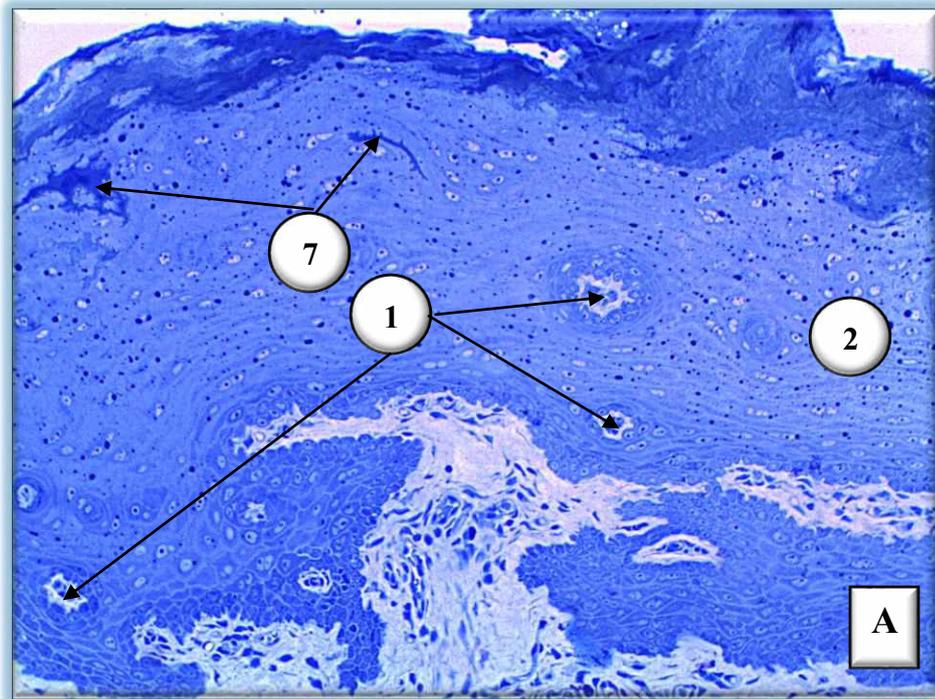
Артеріоли є початковими елементами мікроциркуляторної ланки та виконують функцію регуляції кровопостачання ясен. Їх середній загальний діаметр у щурів контрольної групи становив $(15,27 \pm 0,22)$ мкм, середній діаметр їх просвіту складав $(11,31 \pm 0,33)$ мкм і середня товщина мікросудинної стінки складала $(3,96 \pm 0,22)$ мкм. На мікроскопічному рівні, нами визначено, що їх мікросудинна стінка побудована з трьох оболонок: інтими (внутрішньої оболонки), медії (середньої оболонки) і адвентиції (зовнішньої оболонки).

Внутрішня оболонка артеріол утворена одним шаром ендотеліальних клітин, розташованих на базальній мембрані. Ендотеліоцити мали видовжену форму з овальними ядрами, розташованими у центрі клітини, та численні піноцитозні везикули, що беруть участь у транспорті речовин через клітинну оболонку. Ультраструктурно ендотеліоцити містили помірну кількість мітохондрій, комплекс Гольджі та везикули, заповнені глікопротеїнами. Їхні плазмолемі утворюють щільні та щілинні контакти, що забезпечує контроль проникності судинної стінки.

Середня оболонка артеріол (медія) представлена одним, або двома шарами гладком'язових міоцитів, розташованих циркулярно по відношенню до просвіту. Кожний міоцит містить видовжене ядро, численні актинові та міозинові філаменти, а також щільні тільця, які подібні до Z-ліній саркомеру. На електронно-мікроскопічному рівні візуалізувалась добре розвинена система кавеол, які у свою чергу беруть участь у кальцієвому сигналінгу та у процесах скорочення.

Адвентиційна оболонка артеріол складалась з пухкої волокнистої сполучної тканини, у якій виявлялись колагенові та еластичні волокна, а також перицити, нервові волокна і поодинокі фібробласти.

Наявність периваскулярних нервових елементів забезпечувало вазомоторну регуляцію кровотоку. У функціональному відношенні артеріоли прикріпленої частини ясен є головною резистивною ланкою мікроциркуляторного русла: зміна тонуусу їхньої м'язової стінки регулює об'єм крові, що після цього потрапляє у капілярну мережу (рис. 3. 10 А, Б).

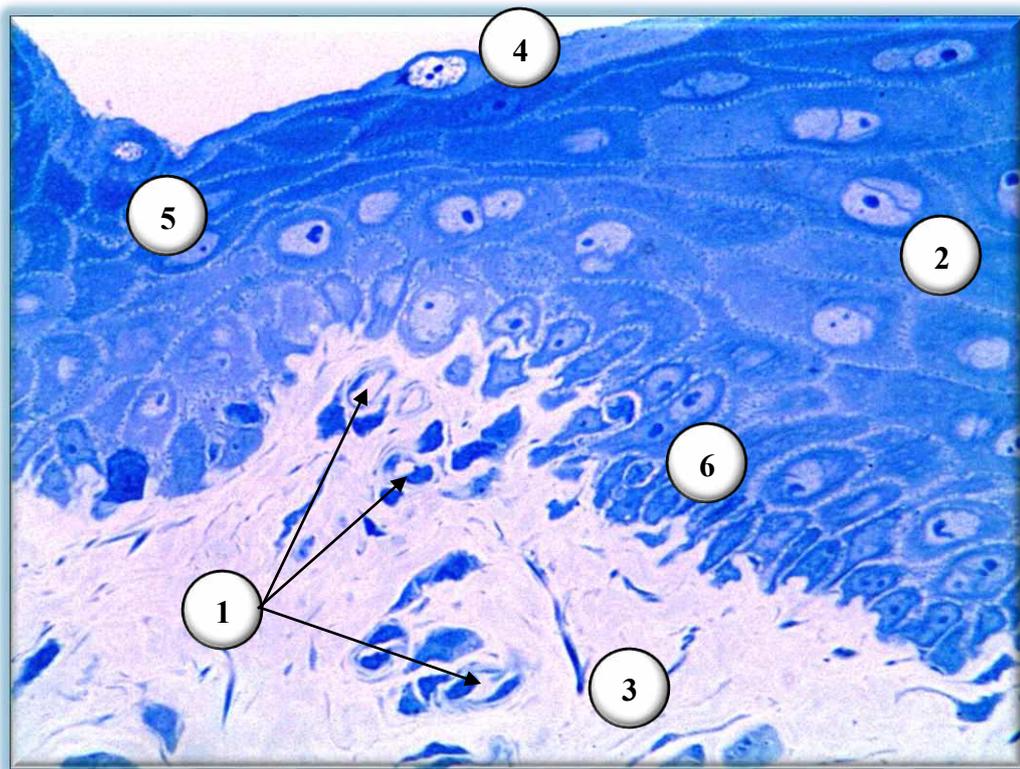


Умовні позначки: 1 – артеріоли; 2 – слизова оболонка; 3 – ендотеліоцити; 4 – інтима; 5 – медія; 6 – адвентиція; 7 – чутливі нервові волокна.

Рисунок 3. 10 – Морфологія артеріол альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура контрольної групи: А – напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновим синій. Зб.: ок.:10; об.:20; Б – електроннограма.

Збільшення: 12000.

Капілярна мережа ясен утворена дрібними мікросудинами, які забезпечували обмін речовин між кров'ю та тканинами. Їх середній загальний діаметр у щурів контрольної групи становив $(4,51 \pm 0,06)$ мкм, середній діаметр їх просвіту складав $(4,04 \pm 0,04)$ мкм і середня товщина мікросудинної стінки складала $(0,47 \pm 0,02)$ мкм. Залежно від морфологічної та ультраструктурної характеристики стінки цих мікросудин, у прикріпленій частині ясен білих лабораторних щурів визначаються переважно безперервні (нефенестрований тип) капіляри, а іноді, поблизу прикріплювального епітелію, нами візуалізовано фенестрований тип капілярів, що пов'язано з високим рівнем метаболічної активності в них. На гістологічних препаратах стінка капілярів була побудована з одного шару ендотеліальних клітин, базальної мембрани та перицитів. Така будова мікросудинної стінки обумовлена їх функціональним значенням, а саме забезпеченням обмінних процесів (рис. 3. 11).

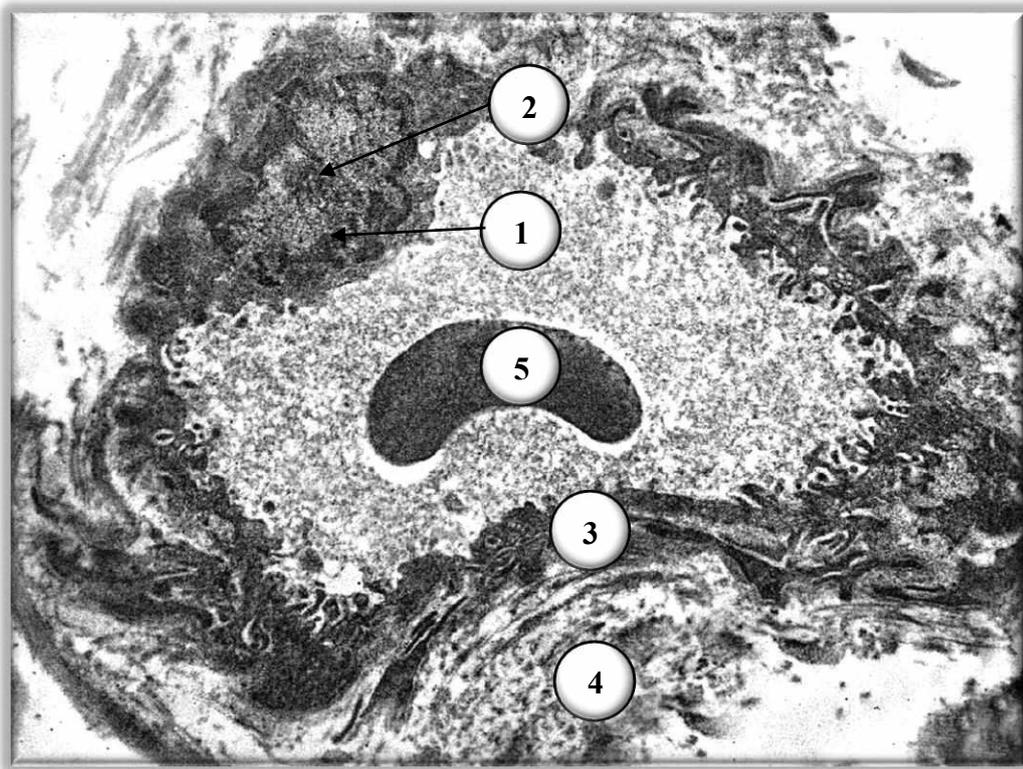


Умовні позначки: 1 – капіляри; 2 – слизова оболонка; 3 – сполучнотканинна основа; 4 – роговий шар; 5 – зернистий шар; 6 – базальний шар.

Рисунок 3. 11 – Структурна організація капілярів альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: толуїдиновим синій. Зб.: ок.:10; об.:40

На ультрамікроскопічному рівні ендотеліоцити мали тонку, плоску цитоплазму у якій візуалізувались ядра з ядерцем, численні мітохондрії, піноцитозні везикули, мікрофіламенти та елементи ГЕПС. Ультраструктурно візуалізувались мікроевезикулярні комплекси, що забезпечували трансцитоз білкових молекул. Звертає на себе увагу, що ядра ендотеліоцитів виступали у просвіт капілярів, а міжклітинні контакти утворені щільними з'єднаннями забезпечували бар'єрну функцію (рис. 3.12).



Умовні позначки: 1 – ядро ендотеліоциту; 2 – ядерце ендотеліоциту; 3 – мікросудинна стінка капіляру фенестрованого типу; 4 – прикапілярна сполучна тканина; 5 – еритроцит у просвіті капіляру.

Рисунок 3. 12 – Ультраструктурна організація феністрованого капіляру прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів контрольної групи.

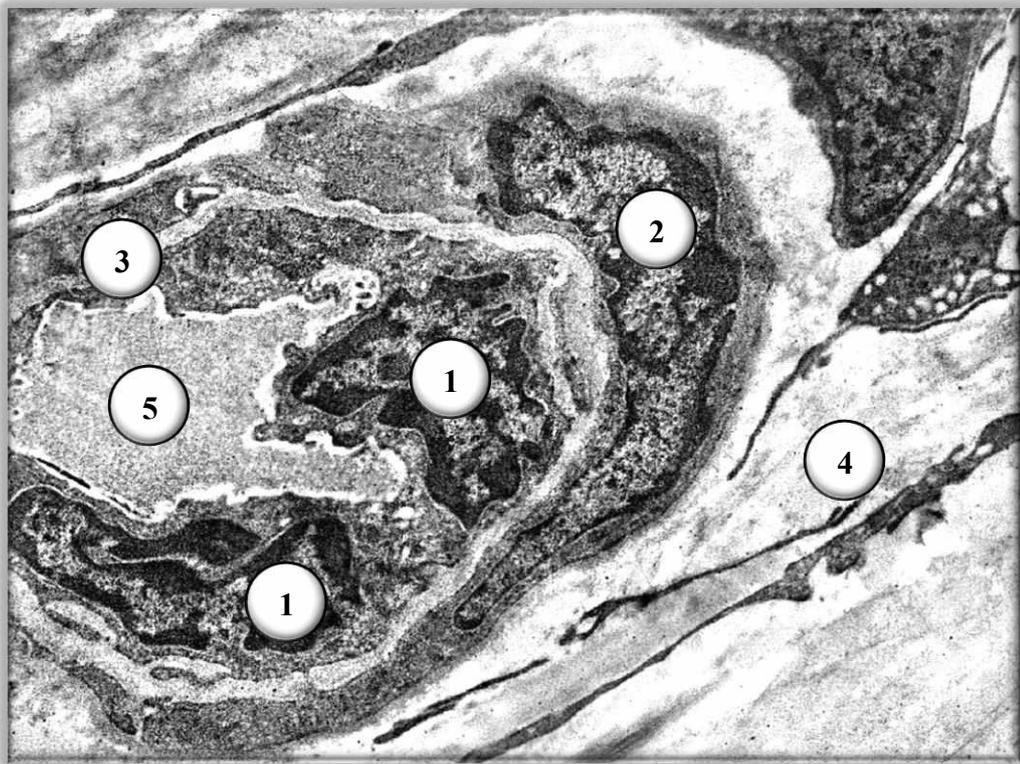
Електроннограма. Збільшення: 10000

Ультрамікроскопічно визначено, що базальна мембрана мікросудинної стінки капілярів нефенестрованого типу була безперервною і складалась з колагенових

волокон, ламініну, ентактину та глікозаміногліканів. Слід відмітити, що у деяких ділянках вона розшаровувалась і формувала простори для перицитарних відростків.

На ультрамікроскопічному рівні визначено, що перицити (або периваскулярні клітини Ружи) частково охоплювали ендотеліоцити ззовні. Вони мали видовжені ядра та цитоплазматичні відростки, які утворювали щільні та щілинні контакти з ендотеліальними клітинами.

У їх цитоплазмі містились міофібрилярні елементи, мітохондрії, апарат Гольджі та везикули. Функціонально перицити забезпечували регуляцію просвіту капілярів, виконували опорну функцію та брали участь в ангіогенезі (рис. 3. 13).



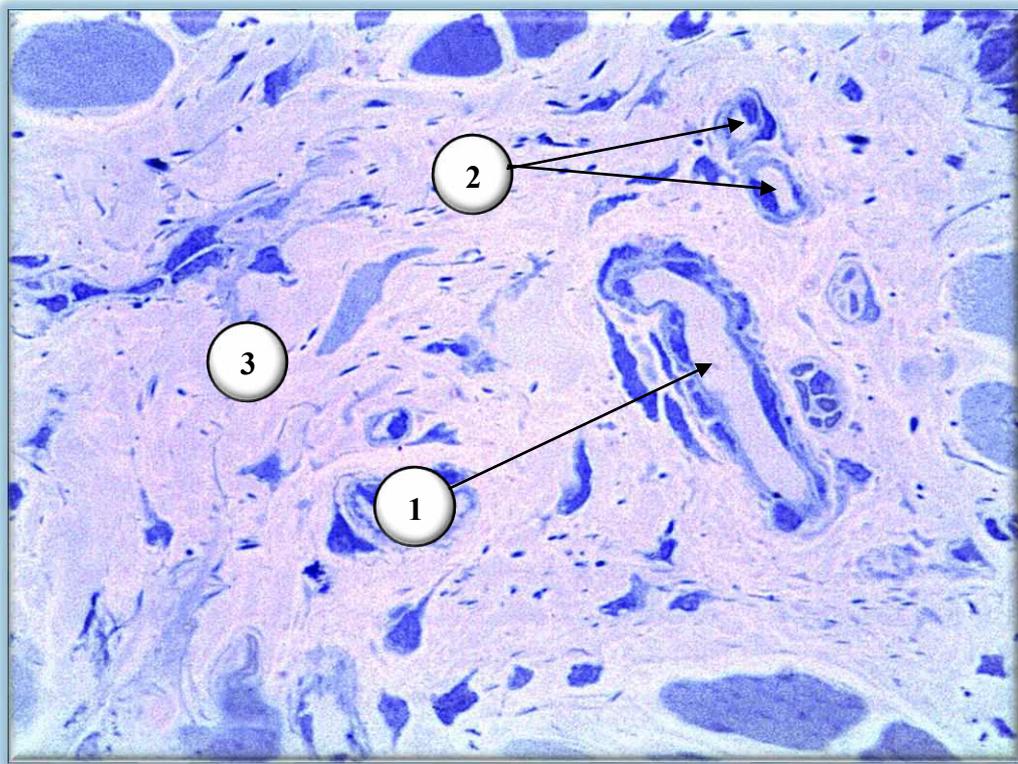
Умовні позначки: 1 – ядра ендотеліоцитів; 2 – ядро перициту; 3 – мікросудинна стінка капіляру нефенестрованого типу; 4 – прикапілярна сполучна тканина; 5 – світлооптична плазма у просвіті капіляру.

Рисунок 3. 13 – Ультраструктурна організація нефенестрованого капіляру слизової оболонки ясен білих лабораторних щурів контрольної групи.

Електроннограма. Збільшення: 12000

Паралельно з цим на напівтонких епоксидних зрізах нами встановлено, що між капілярами сполучної тканини розташовувались численні фібробласти, макрофаги, поодинокі мастоцити та колагенові волокна, які формували мікрооточення судин (див. рис. 3. 11).

Морфометрично визначено, що у венулах прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів контрольної групи середній загальний діаметр становив $(10,07 \pm 0,62)$ мкм, середній діаметр їх просвіту складав $(8,83 \pm 0,34)$ мкм і середня товщина мікросудинної стінки складала $(1,24 \pm 0,12)$ мкм. Основне функціональне значення венул прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів є те, що вони слугували основним місцем виходу клітин крові в навколишню тканину ясен і були важливими компонентами у процесах транссудинного метаболізму. Їхня мікросудинна стінка була побудована з ендотеліоцитів, які розташовувались на базальній мембрані, а навколо них візуалізувався тонкий шар адвентиції (рис. 3. 14).



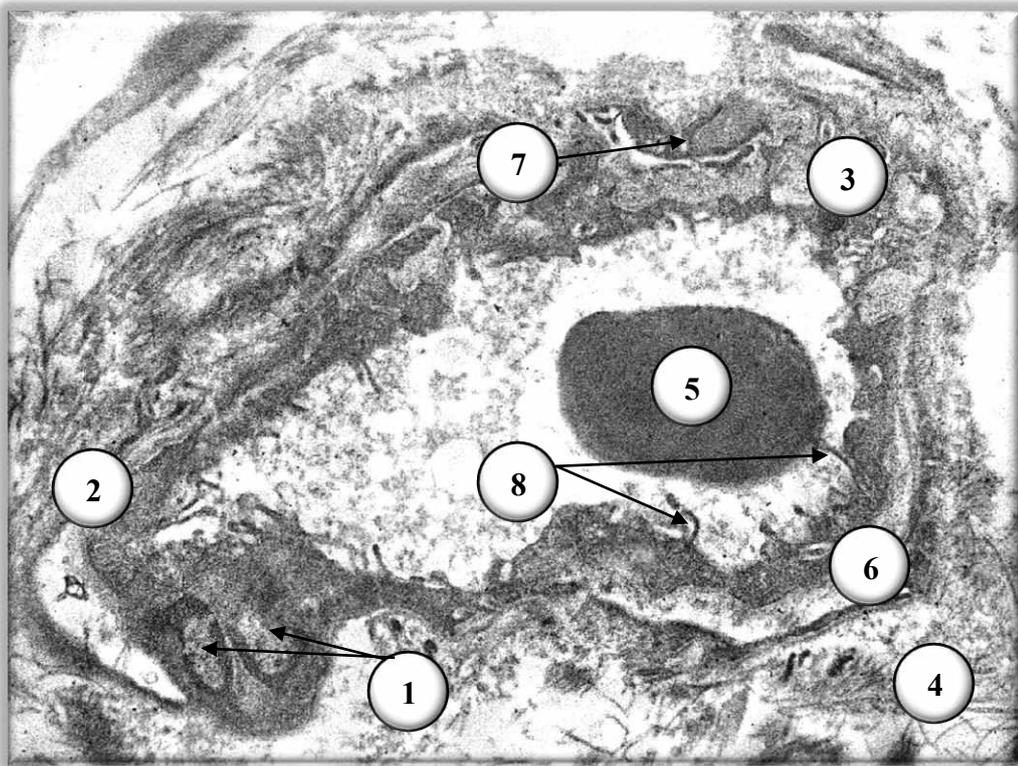
Умовні позначки: 1 – венула; 2 – капіляри; 3 – сполучнотканинна основа.

Рисунок 3. 14 – Морфологія венул альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура контрольної групи. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.:10; об.:40

На ультраструктурному рівні ендотеліоцити венул мали відносно товсту цитоплазму, великі ядра та слабо розвинену систему піноцитозних везикул. На їхній поверхні експресувались адгезійні молекули, які забезпечували прикріплення лейкоцитів. Міжклітинні щілини у венулах ширші, ніж у капілярів, що сприяло екстравазації формених елементів крові.

Базальна мембрана візуалізувалась подвійною або частково фрагментованою, що сприяло міграції клітин. Зовні мікросудину оточували перицити та периваскулярна пухка волокниста тканина. У венулах більшого калібру візуалізувався тонкий шар гладких міоцитів, розташованих несучільно. Їхня адвентиційна оболонка була добре розвинена, містила фіброblastи, нервові волокна та численні колагенові волокна (рис. 3. 15).



Умовні позначки: 1 – ядра ендотеліоцитів; 2 – базальна мембрана; 3 – мікросудинна стінка венули; 4 – прикапілярна сполучна тканина; 5 – еритроцит у просвіті капіляру на адгезійній ніжці; 6 – гладкі міоцити; 7 – ядра перицитів 8 – адгезійні ніжки.

Рисунок 3. 15 – Субмікроскопічна організація венули слизової оболонки ясен білих лабораторних щурів контрольної групи. Електроннограма. Збільшення: 12000

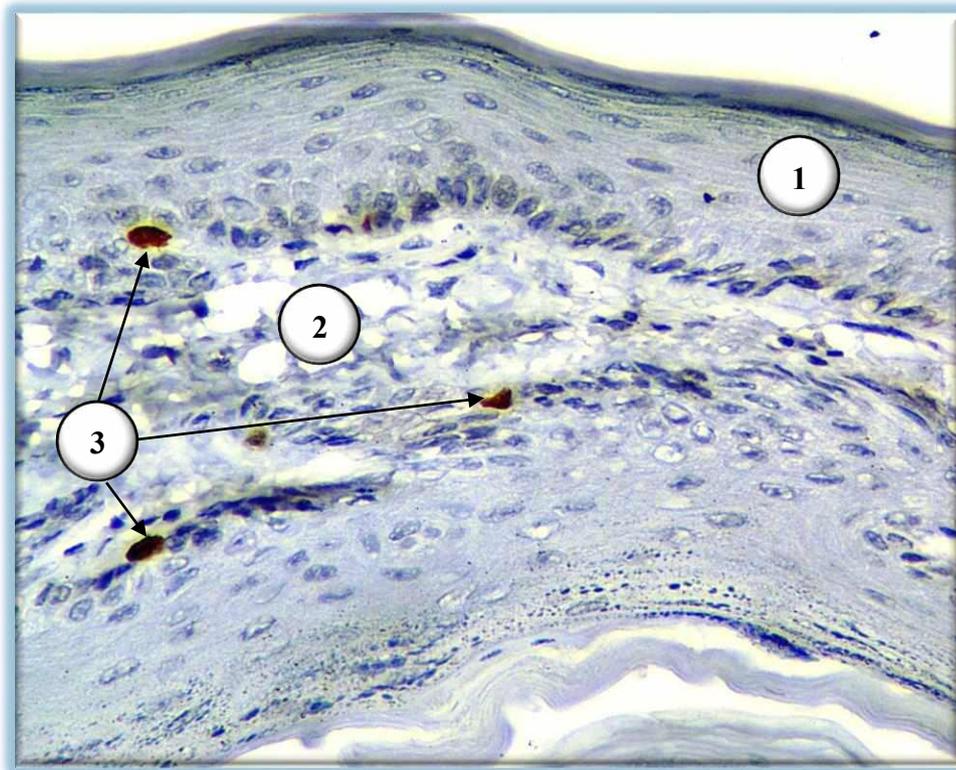
Слід зазначити, що завдяки своїм особливостям, які визначені нами на ультраструктурному рівні, стінки венул демонструють більшу проникність і меншу щільність контактів між ендотеліоцитами, ніж артеріоли. Це зумовлює їхню участь у регуляції тканинного обміну, реалізації процесів ексудації та відіграють значну роль у реалізації запальних процесів.

Таким чином, слід визнати, що ГМЦР ясен функціонує як єдина саморегульована система. Артеріоли забезпечували розподіл крові та регулювали її тиск, капіляри здійснювали основний обмін речовин, а венули забезпечували відтік крові та клітинну міграцію. Завдяки великій кількості анастомозів та високій щільності мікросудин тканини ясен набували потужний потенціал до відновлення після механічних або запальних ушкоджень. Також, слід зазначити, що гемомікроциркуляторна мережа була тісно пов'язана з лімфатичними капілярами, які сприяли видаленню надлишку тканинної рідини та підтриманню осмотичної рівноваги. Порушення в структурі або функції мікросциркуляторного русла при гінгівітах чи пародонтитах, або, як у нашому випадку, дією комплексу ХХД може супроводжуватись підвищенням проникності ендотелію, стазом крові, утворенням мікротромбів та набряком сполучної тканини.

Отже, гемомікроциркуляторне русло ясен щурів є високоспеціалізованою морфофункціональною системою, що забезпечує трофіку, газообмін та імунну реактивність тканини. Артеріоли відзначаються чіткою тришаровою будовою і наявністю м'язового шару, капіляри — мінімальною товщиною стінки та участю перицитів у регуляції просвіту, а венули — високою проникністю і роллю у запальних реакціях. Злагоджена взаємодія цих елементів підтримує структурну цілісність та стабільність мікросередовища ясен.

3.3 Проліферативна активність структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів контрольної групи

Проліферативна активність структурних компонентів прикріпленої частини ясен є одним із ключових показників регенераторних процесів у тканині пародонта в цілому. Вивчення цього параметра має важливе значення для розуміння фізіологічних механізмів підтримання гомеостазу та відновлення тканин у нормі і за умов експериментальних впливів. Одним із об'єктивних методів оцінювання клітинної проліферації є імуногістохімічне визначення експресії ядерного антигену Ki-67, який виявляється в усіх фазах клітинного циклу, за винятком фази G₀ (рис. 3. 16).

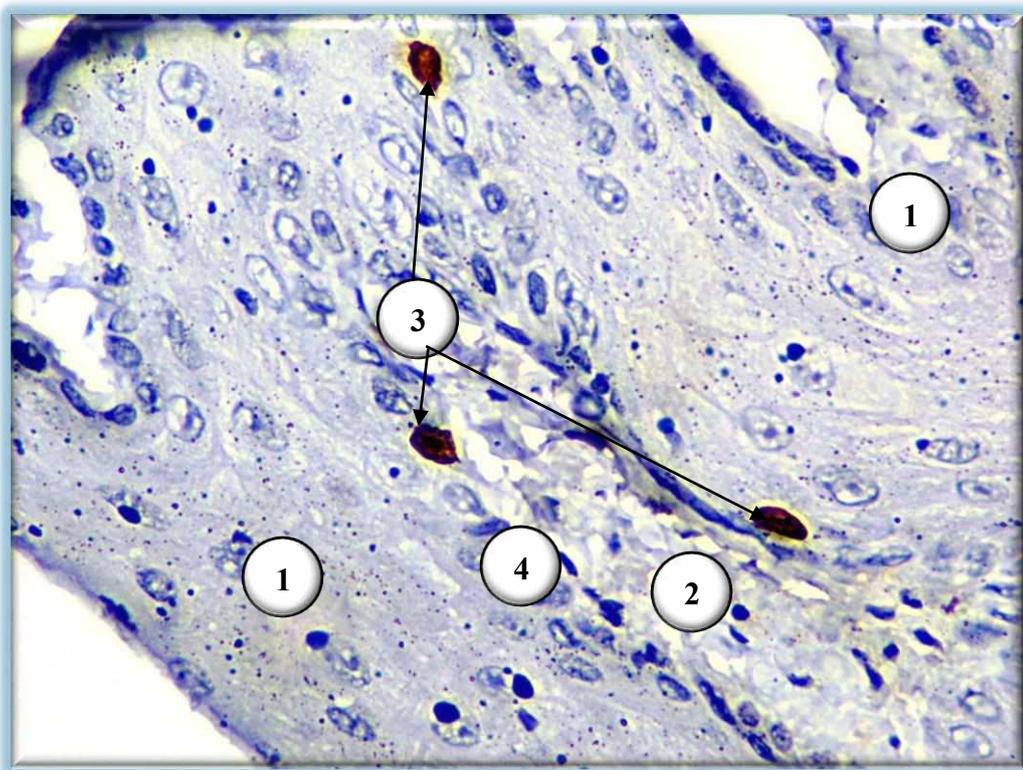


Умовні позначки: 1 – слизова оболонка; 2 – сполучнотканинна основа; 3 – Ki67- позитивні структури (ядерна реакція епітеліоцитів базального шару).

Рисунок 3. 16 – Розподіл Ki67-імунореактивних структур ясен тварин контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki67-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксилином Майєра. Зб.:

ок.10, об.40.

Таким чином, за умов фізіологічної норми слизова оболонка ясен щурів характеризується помірним рівнем проліферативної активності, що забезпечує постійну фізіологічну регенерацію епітеліального покриву та підтримання цілісності сполучнотканинного каркасу. Імуногістохімічне забарвлення з використанням антитіл до Кі-67 виявляє позитивні ядра переважно у базальному шарі багат шарового плоского епітелію. Спостерігається також незначна кількість Кі-67-позитивних клітин у периваскулярних ділянках власної пластинки слизової оболонки, що свідчить про активність фіброblastів і клітин ендотелію (рис. 3. 17).



Умовні позначки: 1 – слизова оболонка прикріпленої частини ясен; 2 – сполучнотканинна основа; 3 – Кі67- позитивні структури (ядерна реакція епітеліоцитів базального шару). 4 – базальний шар слизової оболонки прикріпленої частини ясен.

Рисунок 3. 17 – Розподіл Кі67-імунореактивних структур ясен тварин контрольної групи. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Кі67-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксилином Майєра. Зб.:

ок.10, об.100.

Взагалі, кількісний аналіз індексу проліферації показує, що частка Ki-67-позитивних клітин у базальному шарі епітелію становить у середньому 10–12 % і у середньому становив $(11,24 \pm 0,94)$ Ki-67 імуннопозитивних клітин у 10 полях зору, що відповідає фізіологічному рівню проліферації для неушкоджених тканин. Отримані дані вказують на стабільний баланс між процесами проліферації та диференціації клітин епітелію ясен, який підтримує морфофункціональну цілісність тканини.

Таким чином, використання імуногістохімічного маркера Ki-67 є високоефективним методом для оцінки проліферативної активності структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів. Отримані результати можуть бути використані як базові показники для подальших експериментальних досліджень, спрямованих на вивчення впливу різних патологічних чинників або випробовування лікувальних засобів на стан тканин пародонта.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.

1. Морфологічна будова ясен білих лабораторних щурів контрольної групи на мікроскопічному рівні відображає їхню функціональну спеціалізацію – поєднання захисної, опорної та сенсорної функцій. У їх складі візуалізується добре розвинений епітеліальний покрив, щільна сполучнотканинна основа та розгалужена мікросудинна сітка та елементи чутливих нервових волокон, що дозволяє стверджувати про відсутність принципової різниці у будові ясен щурів і людини.

2. Середня товщина епітеліального шару слизової оболонки становила $(65,43 \pm 6,03)$ мкм, власної пластинки прикріпленої частини ясен лабораторних тварин контрольної групи визначалась на рівні $(114,55 \pm 9,63)$ мкм, середня кількість шарів епітеліоцитів в епітеліальній пластинці слизової оболонки прикріпленої частини ясен лабораторних тварин контрольної групи (у 10 полях

зору) становила: у роговому шарі – $2,71 \pm 0,15$; у зернистому – $3,45 \pm 0,03$; у шипуватому – $3,61 \pm 0,03$; у базальному – $1,14 \pm 0,02$.

3. ГМЦР ясен щурів контрольної групи формував структурно-функціональний комплекс, що включав: артеріоли, прекапіляри, капіляри, посткапілярні венули, венули та супровідні мікролімфатичні судини.

4. Артеріоли були початковими елементами мікроциркуляторної ланки та виконували функцію регуляції кровопостачання ясен. Їх середній загальний діаметр у щурів контрольної групи становив $(15,27 \pm 0,22)$ мкм, середній діаметр їх просвіту складав $(11,31 \pm 0,33)$ мкм і середня товщина мікросудинної стінки складала $(3,96 \pm 0,22)$ мкм.

5. Капілярна мережа ясен утворена дрібними мікросудинами, які забезпечували обмін речовин між кров'ю та тканинами. Їх середній загальний діаметр у щурів контрольної групи становив $(4,51 \pm 0,06)$ мкм, середній діаметр їх просвіту складав $(4,04 \pm 0,04)$ мкм і середня товщина мікросудинної стінки складала $(0,47 \pm 0,02)$ мкм.

6. Морфометрично визначено, що у венулах прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів контрольної групи середній загальний діаметр становив $(10,07 \pm 0,62)$ мкм, середній діаметр їх просвіту складав $(8,83 \pm 0,34)$ мкм і середня товщина мікросудинної стінки складала $(1,24 \pm 0,12)$ мкм. Основне функціональне значення венул ясен білих лабораторних щурів є те, що вони слугували основним місцем виходу клітин крові в навколишню тканину ясен і були важливими компонентами у процесах транссудинного метаболізму.

7. Мігрантні клітини сполучної тканини слизової оболонки прикріпленої частини ясен щурів контрольної групи були представлені: макрофагами, як резидентними клітинами з округлим ядром і не сталою формою цитоплазми, їх середня кількість у 10 полях зору становила $2,12 \pm 0,05$; лімфоцитами, як клітинами з округлим ядром і округлої форми з тонкою смужкою цитолемми навколо базофільного ядра, середня кількість складала $2,17 \pm 0,08$; плазмоцитами, як клітинами округлої форми з базофільним ядром, середня кількість яких визначалась на рівні $2,19 \pm 0,06$; мастоцитами, як

клітинами овальної, витягнутої форми в цитоплазмі яких знаходились гістамінові секреторні гранули і їх середня кількість складала $2,23 \pm 0,03$.

8. Кількісний аналіз індексу проліферації показує, що частка Ki-67-позитивних клітин у базальному шарі епітелію становить у середньому 10–12 %, що відповідає фізіологічному рівню проліферації для неушкоджених тканин. Отримані дані вказують на стабільний баланс між процесами проліферації та диференціації клітин епітелію ясен, який підтримує морфофункціональну цілісність тканини.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

Результати розділу викладались в усіх без винятку наукових публікаціях, при порівнянні контрольних показників і отриманих результатів експериментального дослідження. Перелік публікацій зазначений у додатку А.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ ЯСЕН БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ КОРОТКОЧАСНОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Сучасна експериментальна морфологія та токсикологія приділяють значну увагу дослідженню впливу харчових добавок на стан тканин порожнини рота, зокрема ясен, які є важливим елементом пародонта та забезпечують захисну, трофічну і бар'єрну функції. Ясна, як високочутлива структура, швидко реагують на зміни метаболічного гомеостазу організму, що робить їх показовим об'єктом для оцінки впливу екзогенних чинників, зокрема харчових добавок різного походження.

Відомо, що певні харчові добавки впливають на антиоксидантну систему організму, сприяючи накопиченню активних форм кисню, що, у свою чергу, може стимулювати оксидативний стрес у тканинах ясен. Цей процес супроводжується активацією апоптозу клітин епітелію, порушенням васкулярного тону та зниженням регенераційного потенціалу слизової оболонки. Імуногістохімічні дослідження свідчать про зміну експресії маркерів проліферації та апоптозу, що відображає дисбаланс між процесами клітинного оновлення і загибелі.

При поєднаній дії кількох харчових добавок, навіть у допустимих концентраціях, ефект може мати синергічний характер, поглиблюючи морфофункціональні зміни у яснах. Такі порушення потенційно створюють умови для розвитку гінгівітів і пародонтитів, особливо за тривалого впливу.

Таким чином, результати експериментальних досліджень свідчать, що систематичне споживання харчових добавок може чинити негативний вплив на морфологічну цілісність ясен лабораторних тварин. Ці дані підкреслюють необхідність подальших комплексних досліджень, спрямованих на з'ясування

механізмів токсичного та адаптаційного ремоделювання тканин порожнини рота під дією харчових ксенобіотиків.

З урахуванням порівняльної характеристики ембріонального розвитку щурів і людей та індексу Гелашвілі згідно якого співвідношення числа місяців життя людини до днів життя щура дорівнює 1 до 7 то при описі за розділами термін «після короткочасного комбінованого впливу хімічних харчових добавок» враховувалось, що один день життя щура прирівнюється до 52-х днів життя людини, відповідно один тиждень життя щура відповідатиме одному року життя людини. Таким чином 1 тиждень відповідає 1 року вживанню комплексу ХХД, 4 тижні 4 рокам.

4. 1 Структурна перебудова ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження

Після проведення експериментального дослідження після введення лабораторним тваринам комплексу ХХД нами було морфометрично визначено, що середня товщина епітеліального шару слизової оболонки прикріпленої частини ясен змінювалась відповідно до терміну вживання комплексу ХХД. Так після 1 тижня вищезазначений показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з групою контролю зменшувався у 1,35 рази, що свідчить про безпосередній вплив комплексу ХХД на епітеліоцити слизової оболонки, а також на структурні елементи ясен при місцевому контакті пов'язаному з введенням комплексу ХХД. Після 4 тижня експериментального дослідження у порівнянні з контрольними показниками середня товщина епітеліального шару, статистично достовірно при $p < 0,05$, була меншою у 1,13 рази, але відмічалась тенденція до відновлення вищезначеного показника і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,21 рази, що свідчить про розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на введення лабораторним тваринам

комплексу ХХД, а також структурній перебудові слизової оболонки ясен (рис. 4. 1).

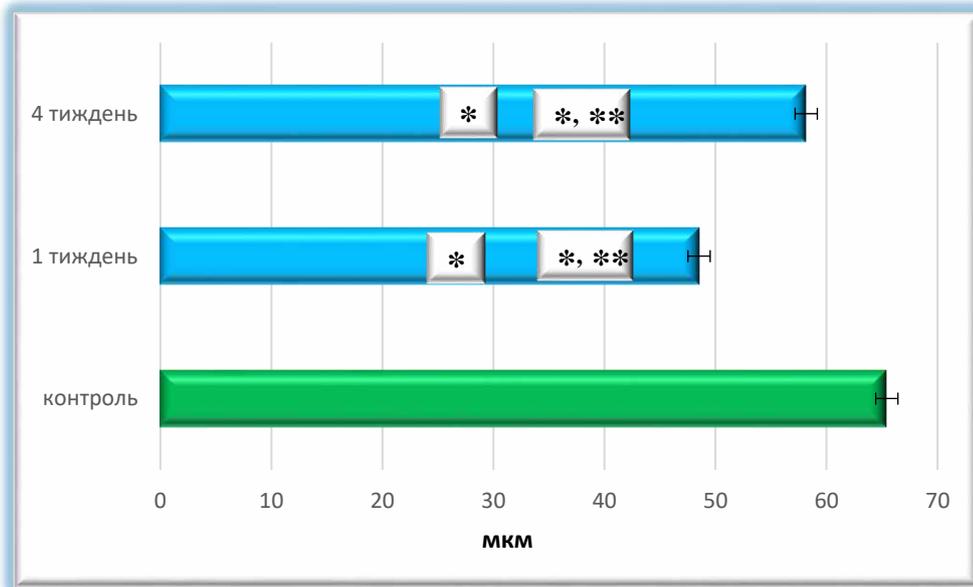


Рисунок 4. 1 – Морфометрична характеристика змін середньої товщини епітеліального шару слизової оболонки прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Звертає на себе увагу, що морфометричне дослідження середньої товщини власної пластинки вказувало на зворотні процеси у порівнянні зі змінами середньої товщини епітеліального шару. Так, нами було визначено, що після 1 тижня експерименту середня товщина власної пластинки, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками навпаки збільшувався 1,56 рази, що свідчить про розвиток вже після 1 тижня введення комплексу ХХД структурних змін.

Після 4 тижня експериментального дослідження показник середньої товщини власної пластинки, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками збільшувався 1,56 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експерименту навпаки зменшувався у 1,03 рази, але слід зазначити, що ця морфометрична різниця не була статистично достовірною при $p < 0,05$ і коливалась в межах статистичної помилки (рис. 4. 2).

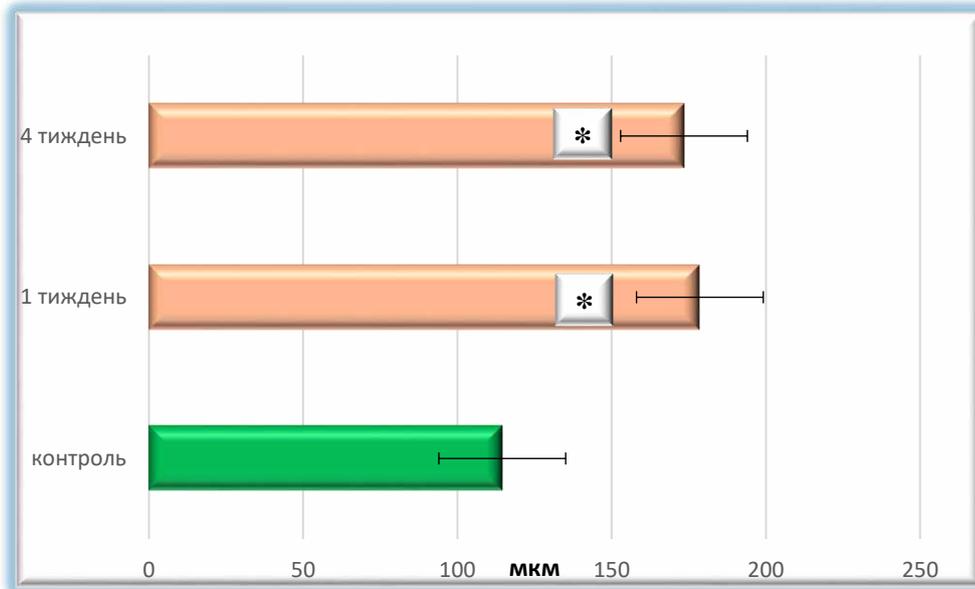


Рисунок 4. 2 – Морфометрична характеристика змін середньої товщини власної пластинки слизової оболонки прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Визначено і морфометрично підтверджено, що динамічна перебудова структурних елементів відбувалася на ранніх термінах дослідження і в шарах слизової оболонки прикріпленої частини ясен, який складався з рогового, зернистого, шипуватого і базального шарів. Найбільш поверхневий роговий шар після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками збільшувався 1,15 рази. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середньої кількості шарів епітеліоцитів в слизовій оболонці ясен, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками несуттєво у 1,03 рази зменшувався, і у порівнянні з попереднім терміном експерименту теж статистично достовірною при $p < 0,05$ зменшувався у 1,18 рази. (рис. 4. 3 А).

Зернистий шар після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками навпаки зменшувався у 1,15 рази. Після 4 тижня

експериментального дослідження показник середньої кількості шарів епітеліоцитів в слизовій оболонці ясен, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками збільшувався у 1,14 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експерименту теж статистично достовірною при $p < 0,05$ суттєво збільшувався у 1,73 рази. (рис. 4. 3 Б).

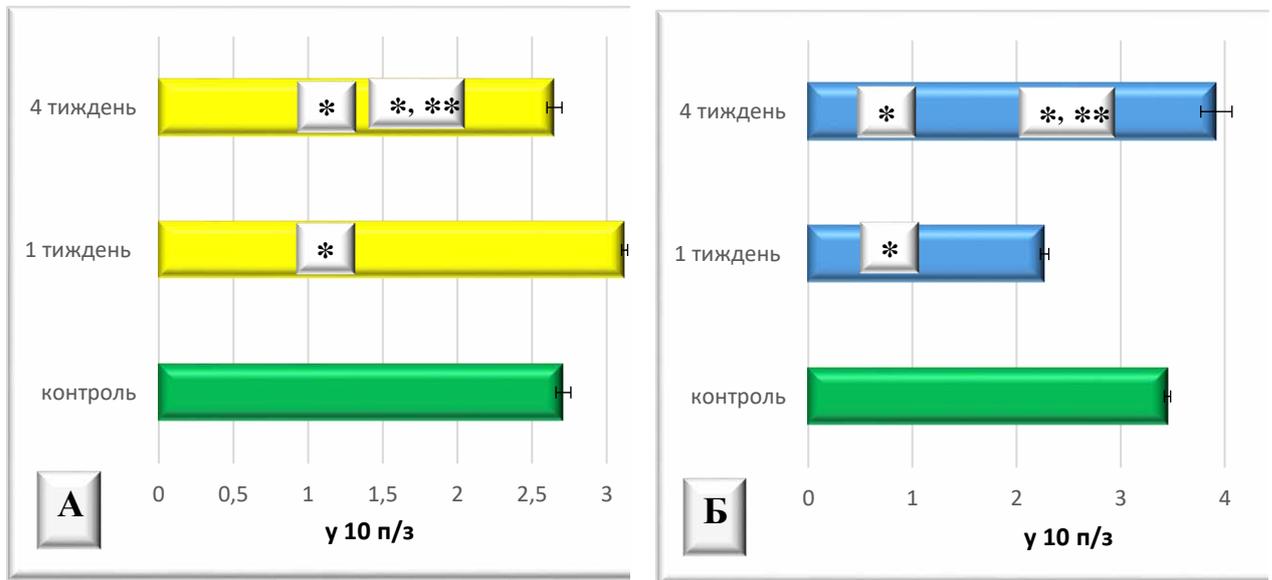


Рисунок 4. 3 А, Б – Морфометрична характеристика змін середньої кількості шарів епітеліоцитів у слизовій оболонці прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів А – рогового шару, Б – зернистого шару на ранніх термінах експериментального дослідження.

Морфометрично встановлено, що у шипуватому шарі після 1 тижня середня кількість шарів епітеліоцитів, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками зменшувалась у 1,18 рази. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середньої кількості шарів епітеліоцитів в слизовій оболонці ясен, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками збільшувався у 1,09 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експерименту теж статистично достовірною при $p < 0,05$ збільшувався у 1,29 рази. (рис. 4. 4 А).

У базальному шарі після 1 тижня середня кількість шарів епітеліоцитів статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками

зменшувалась у 1,04 рази. Після 4 тижня експериментального дослідження показник середньої кількості шарів епітеліоцитів в слизовій оболонці ясен, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками несуттєво у 1,03 рази навпаки зменшувався, і у порівнянні з попереднім терміном експерименту теж статистично достовірною при $p < 0,05$ зменшувався у 1,06 рази. (рис. 4. 4 Б).

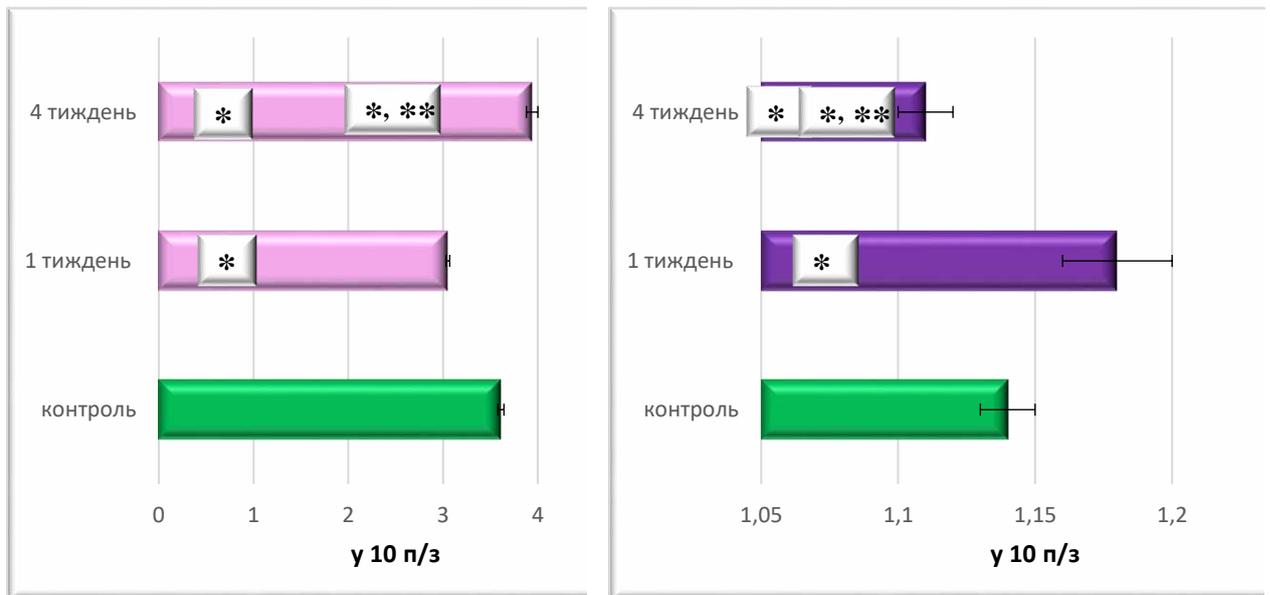
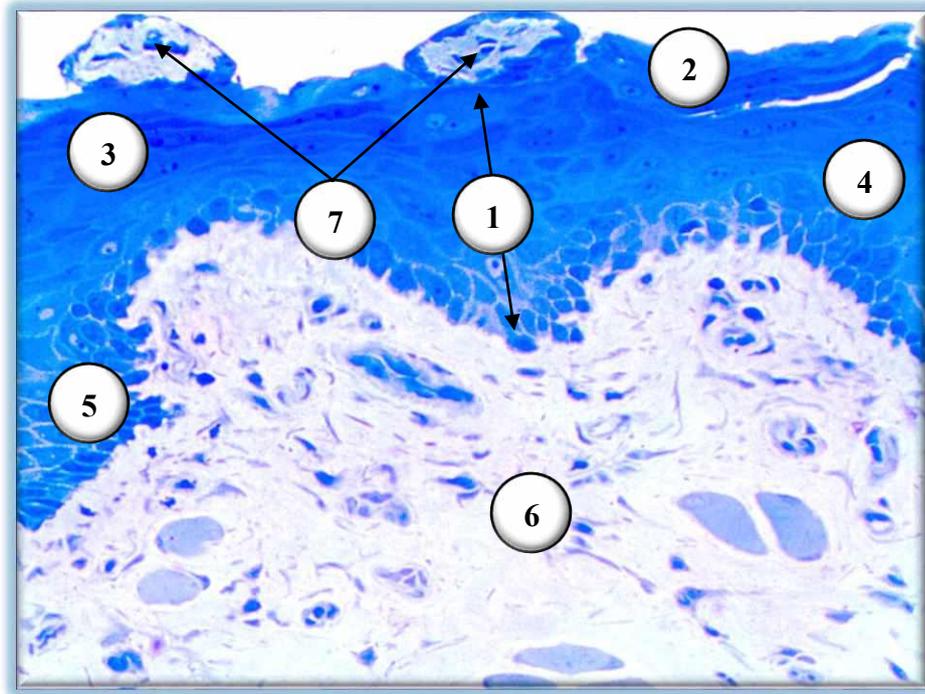


Рисунок 4. 4 А, Б – Морфометрична характеристика змін середньої кількості шарів епітеліоцитів у слизовій оболонці прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів А – шипуватого шару, Б – базального шару на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином, дані отримані нами в результаті морфометричного дослідження свідчать про структурні зміни як у слизовій оболонці ясен, так і про зміни на клітинному рівні, змінами гістоцитотопографії епітеліоцитів, починаючи вже після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД.

На світлооптичному рівні після 1 тижня експеримент, нами встановлено, що роговий шар слизової оболонки ясен визначався з ознаками гіпергідратації, а рогові лусочки відшаровувались від останнього. Звертає на себе увагу, що у відповідь на контактну дію комплексу ХХД на його поверхні утворювались округлої форми конгломерати з відшарованих рогових лусочок і ліпідних

включень, що створювало своєрідний захисний бар'єр, щоб комплекс ХХД був менш токсичним і не потрапляв у глибші шари слизової оболонки. Зернисті епітеліоцити навпаки, набували ознак базофілії і на гістологічних препаратах візуалізувались компресійно стиснутими і мали видовжену форму у порівнянні з препаратами групи контролю і слід зазначити, що такі ж ознаки мали і епітеліоцити шипуватого шару (рис. 4. 5).

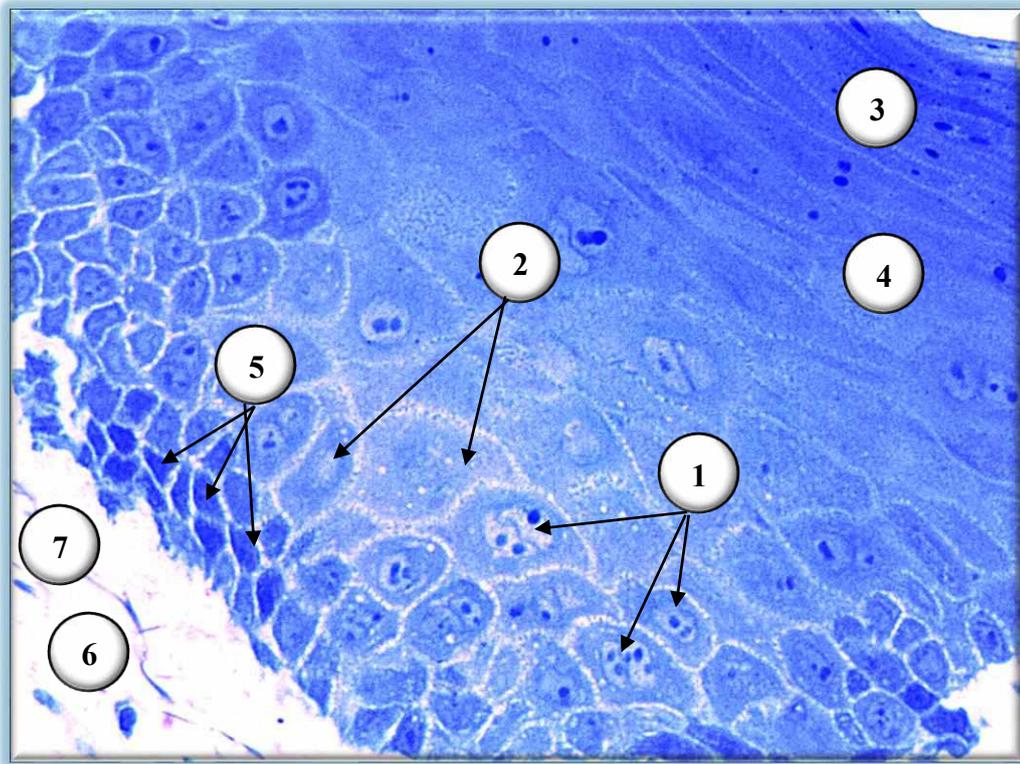


Умовні позначки: 1 – слизова оболонка прикріпленої частини ясен; 2 – рогові лусочки поверхневого відділу; 3 – зернистий шар ясен; 4 – шипуватий шар ясен; 5 – базальний шар ясен; 6 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен; 7 – конгломерати з рогових лусочок і ліпідів.

Рисунок 4. 5 – Мікроскопічна будова альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 1 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:20.

Епітеліоцити базального шару мали ознаки перичелюлярного набряку, серед них візуалізувались клітини як з оксифільною, так і базофільною цитоплазмою, і останні переважали. Такі зміни свідчать підвищення рівня функціональної активності епітеліоцитів базального шару під впливом

токсичної дії комплексу ХХД і початку процесів ремоделювання та розвитку компенсаторних реакцій. Також звертає на себе увагу, що серед епітеліоцитів базального шару візуалізується велика кількість клітин з фігурами мітозу, що теж підтверджує факт розвитку регенераторних процесів у відповідь на токсичну дію комплексу ХХД (рис. 4. 6).

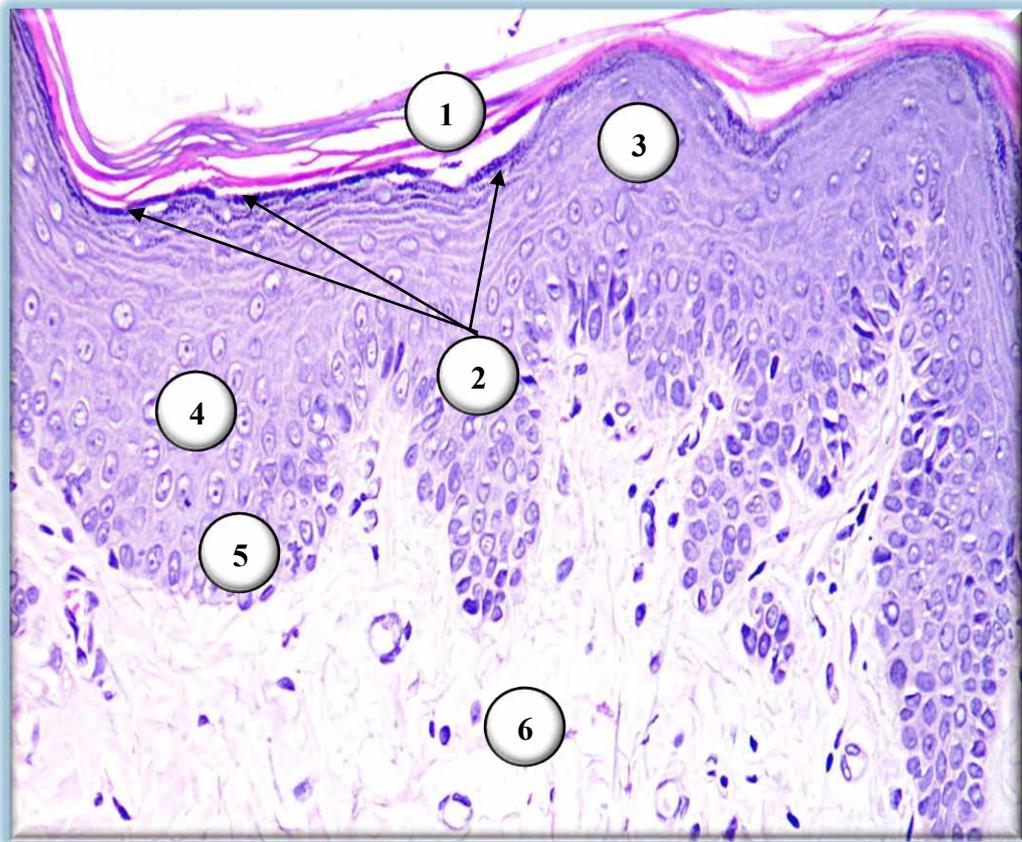


Умовні позначки: 1 – епітеліоцити базального шару з фігурами мітозу; 2 – оксифільні епітеліоцити; 3 – зернистий шар ясен; 4 – шипуватий шар ясен; 5 – базофільні епітеліоцити; 6 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен; 7 – волокнистий компонент.

Рисунок 4. 6 – Мікроскопічна будова альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 1 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

Після 4 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД нами встановлено, що у роговому шарі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів відбувається відшарування останнього від зернистого шару за рахунок накопичення на поверхні зернистого шару базофільних включень, які

розташовувались на його поверхні і вкривали зернистий шар майже суцільною смужкою. На нашу думку це пов'язано з накопиченням гранул кератогіаліну і розвитком передумов для подальшої регенерації рогового шару, який зазнав ушкоджень при контактній взаємодії хімічних речовин комплексу ХХД з поверхневими структурами рогового шару (рис. 4. 7).



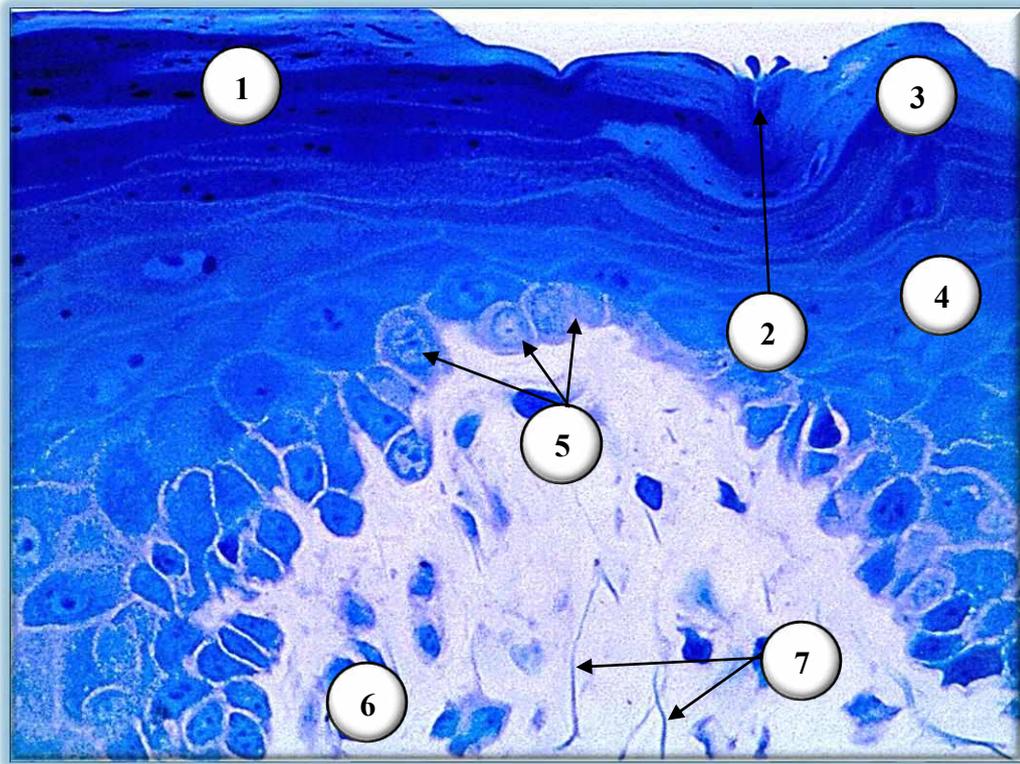
Умовні позначки: 1 – відшарування рогового шару ; 2 – базофільні кератогіолінові включення; 3 – зернистий шар ясен; 4 – шипуватий шар ясен; 5 – базофільні епітеліоцити; 6 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен;

Рисунок 4. 7 – Мікроскопічні зміни альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 4 тижня експерименту. Парафіновий зріз.

Забарвлення: гематоксилін Малорі. Зб.: ок.:10; об.:20.

В зернистому і шипуватому шарах, на вище означений термін експериментального дослідження, нами візуалізувались дегенеративні зміни, які проявлялись втратою епітеліоцитами ядерного комплексу та чітких контурів

клітин. На гістологічних препаратах зернистий і базальний шари візуалізувались компресійно стиснутими, у вигляді без'ядерних шарів, що у подальшому призведе до їх деструкції, відшаруванню від базального шару і руйнуванню цілісності слизової оболонки. Слід зазначити, що в самих прошарках між зернистим і шипуватим шарами накопичувався базофільних секрет, що теж свідчить на користь розвитку дегенеративних змін (рис. 4. 8).

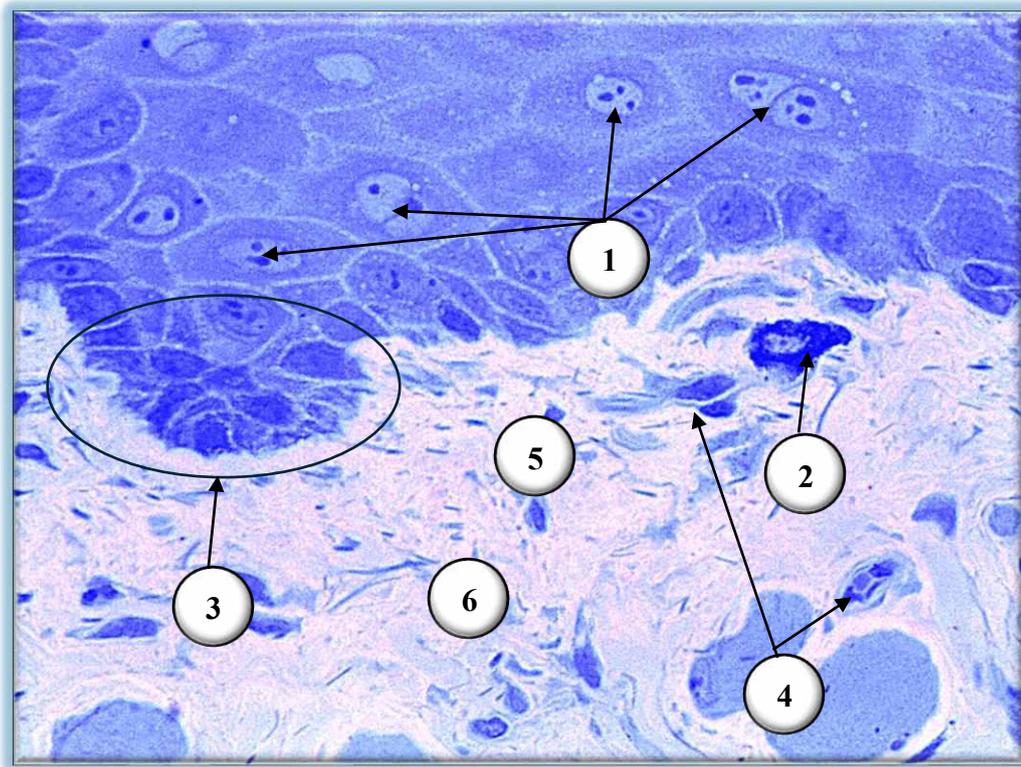


Умовні позначки: 1 – без'ядерні шари з накопиченими базофільними пігментними включеннями; 2 – інвагінації рогового шару; 3 – зернистий шар ясен; 4 – шипуватий шар ясен; 5 – оксифільні епітеліоцити базального шару; 6 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен; 7 – волокнистий компонент.

Рисунок 4. 8 – Структурні зміни альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 4 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

В базальному шарі після 4 тижня експериментального дослідження нами виявлені процеси, які були направлені на розвиток компенсаторних реакцій, що безпосередньо пов'язані з деструктивно-дегенеративними змінами у зернистому

і базальному шару. Так, більш поверхнево розташовані оксифільні епітеліоцити базального шару візуалізувались з фігурами мітозу, а епітеліоцити, які безпосередньо прилягали до сполучнотканинної основи, візуалізувались базофільними і малодиференційованими. На нашу думку, ці клітинні структури забезпечували розвиток компенсаторно-регенеративних реакцій та відповідали за відновлення клітинного пулу епітеліоцитів (рис. 4. 9).



Умовні позначки: 1 – оксифільні епітеліоцити базального шару на різних стадіях мітотичного поділу; 2 – мастоцит; 3 – малодиференційовані базальні епітеліоцити; 4 – елементи ГМЦР; 5 – сполучнотканинна основа власної пластинки ясен; 6 – волокнистий компонент.

Рисунок 4. 9 – Структурні зміни базального шару альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 4 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

Таким чином, вже на ранніх стадіях експериментального дослідження нами, після 1 тижня, виявлені структурні зміни слизової оболонки ясен, які проявлялись стоншенням епітеліального пласту, тоді як власна пластинка,

навпаки, потовщувалась. У роговому шарі виникала гіпергідратація епітеліоцитів, що призводило до відшарування рогових лусочок.

Після 4 тижнів спостерігалось часткове відновлення деяких показників, що свідчить про розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій, але водночас клітинні структури зазнавали деструктивно-дегенеративних змін: епітеліальний шар починав потовщуватися порівняно з 1 тижнем і власна пластинка залишалась теж потовщеною.

У структурах епітелію визначались фазові зміни: роговий шар відшаровувався з накопиченням кератогіалінових гранул; зернистий і шипуватий шари зазнавали компресійне стискання, втрату ядер, що свідчить про їх дегенеративні зміни. У базальному шарі відбувалась підвищена активність епітеліоцитів, спостерігалась велика кількість фігур мітозу, що є ознаками процесів регенерації.

Паралельно з цим спостерігався, гістологічно підтверджений, змішаний характер реакції тканин: поєднання ушкодження поверхневих шарів та одночасного активаційного відновлення у базальному шарі; формування бар'єрних структур і включень, що зменшують контактне проникнення токсичних складників комплексу ХХД.

На нашу думку, важливу роль у розвитку компенсаторно-регенеративних і компенсаторно-приспосувальних процесів відіграють мігрантні імуннокомпетентні клітини, які відображають повну і реальну картину розвитку цих процесів. У сполучнотканинній основі серед волокнистого компоненту нами візуалізовані макрофаги, лімфоцити, плазмоцити, мастоцити, які є маркерами як асептичних запальних реакцій, так і маркерами розвитку інших видів регенераторних процесів у відповідь на дезорганізацію структурних компонентів прикріпленої частини ясен на ушкоджувальну токсичну дію хімічних складників, які входять до комплексу ХХД.

Так нами визначено, що макрофаги, як активно фагоцитуючі та антиген-представляючі клітини, вже на ранніх термінах експерименту динамічно і фазово змінювали своє представництво. Після 1 тижня їх середня кількість,

статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з групою контролю зменшувалась у 1,09 рази. Після 4 тижня експериментального дослідження у порівнянні з контрольними показниками їх середня кількість, статистично достовірно при $p < 0,05$, була навпаки більшою у 1,12 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,23 рази що свідчить про розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД (рис. 4. 10).

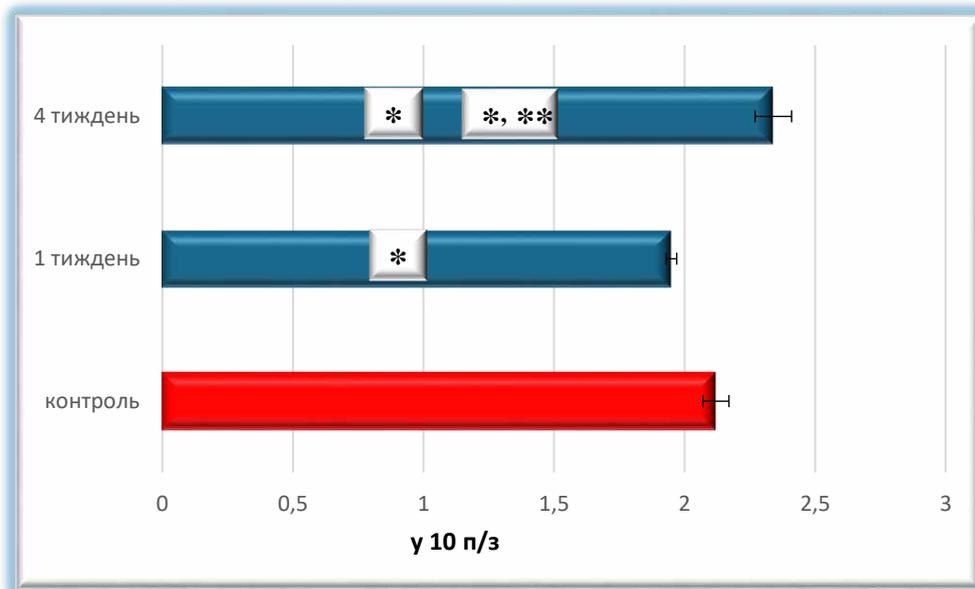


Рисунок 4. 10 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості макрофагів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Паралельно з цим нами встановлено зміни середньої кількості лімфоцитів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен. Так, після 1 тижня експериментального дослідження, нами морфометрично встановлено, що статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з групою контролю їх середня кількість збільшувалась у 1,29 рази. Після 4 тижня експериментального дослідження у порівнянні з контрольними показниками їх середня кількість, статистично достовірно при $p < 0,05$, була більшою у 1,26 рази, а у порівнянні з

попереднім терміном експериментального дослідження цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, навпаки зменшувався у 1,23 рази (рис. 4.11).

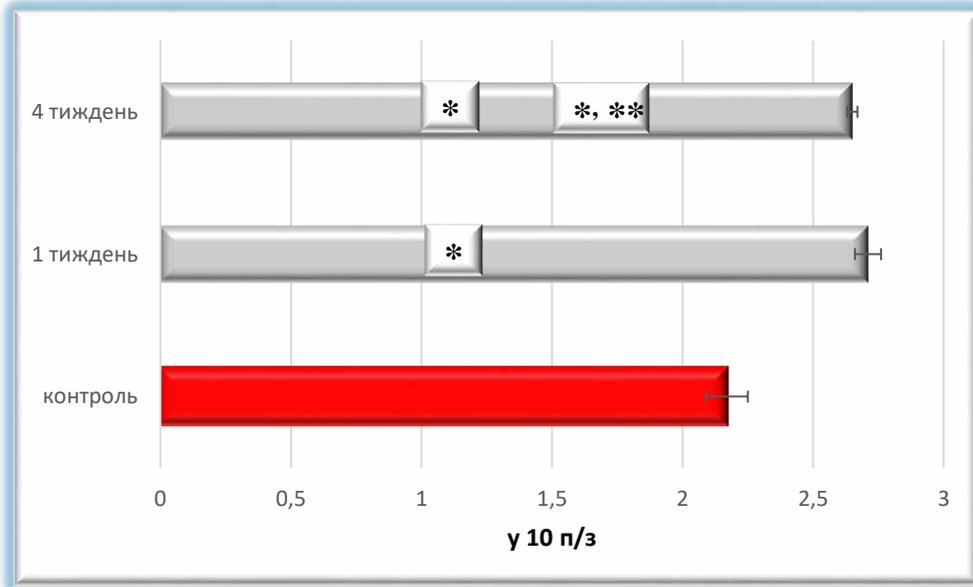


Рисунок 4. 11 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості лімфоцитів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Нами встановлені і динамічні зміни, на ранніх термінах експерименту, середньої кількості плазматичних клітин у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен, які є продуцентами антитіл, що потім транспортуються до місця дії антигену-мішені, щоб нейтралізувати або зруйнувати його. Так, після 1 тижня експериментального дослідження, нами морфометрично встановлено, що статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з групою контролю їх середня кількість збільшувалась у 1,25 рази. Після 4 тижня експериментального дослідження у порівнянні з контрольними показниками їх середня кількість, статистично достовірно при $p < 0,05$, була більшою у 1,77 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, теж збільшувався у 1,41 рази (рис. 4.12).

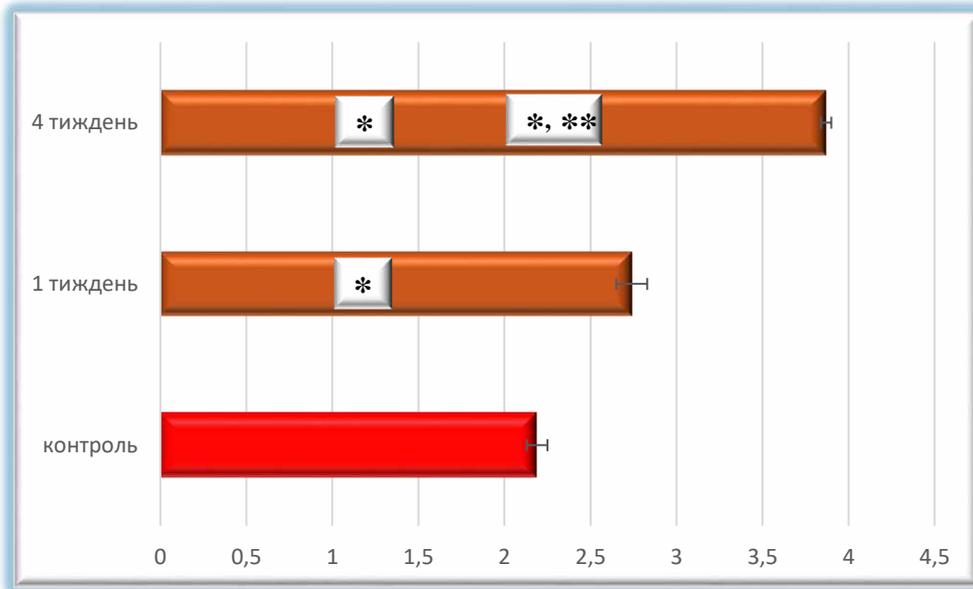


Рисунок 4. 12 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості плазмоцитів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

При морфометричному дослідженні і послідуєчому аналізі нами встановлено, що середня кількість мастоцитів у сполучнотканинній основі, на ранніх термінах експерименту, як клітини, які приймають участь у розвитку запальних процесів, реакцій гіперчутливості першого, моментального типу та формуванні гематоенцефалічного бар'єру, теж змінювали свою присутність відповідно до терміну експериментального дослідження. Після 1 тижня експериментального дослідження нами морфометрично встановлено, що статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з групою контролю їх середня кількість значно збільшувалась у 2,13 рази. Після 4 тижня експериментального дослідження, у порівнянні з контрольними показниками, їх середня кількість була не зміненою і знаходилась у межах статистичної помилки, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, значно зменшувався у 2,12 рази (рис. 4.13).

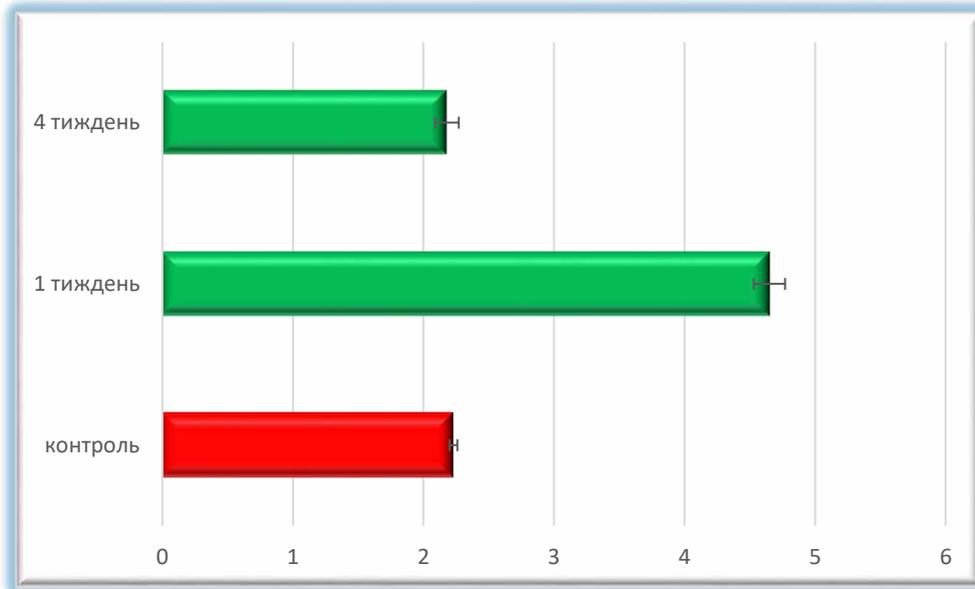


Рисунок 4. 13 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості мастоцитів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Таким чином, імунна відповідь у сполучнотканинній основі ясен прикріпленої частини під впливом комплексу ХХД розвивається як динамічний, багатофазний процес, що включає активацію різних популяцій імунокомпетентних клітин.

Вже після 1 тижня експерименту, встановлено ранню реакцію, що проявляється зростанням кількості лімфоцитів (у 1,29 рази), плазмоцитів (у 1,25 рази) та особливо мастоцитів (у 2,13 рази), що вказує на початок запальної фази та формування локальної гіперчутливості. Макрофаги на цьому етапі дещо зменшують свою кількість, що відображає початковий стрес-вплив на їх популяцію.

Після 4 тижня імунна відповідь у сполучнотканинній основі ясен переходить у компенсаторно-адаптаційну фазу. Кількість макрофагів суттєво зростає (у 1,12 раза відносно контролю), що свідчить про активізацію антиген-презентації. Плазмоцити демонструють ще більшу активацію гуморальної ланки (збільшення у 1,77 раза), тоді як лімфоцити та мастоцити стабілізуються або

знижують свою присутність відносно попереднього терміну експерименту, що вказує на часткове пригнічення гострої запальної відповіді.

Отримані дані свідчать, що імунна відповідь у яснах розгортається як послідовна зміна запальної активації із залученням ефektorних клітин і подальшого переходу до регенеративно-компенсаторних механізмів, що забезпечує адаптацію тканин ясен до тривалого впливу хімічних складових комплексу ХХД.

4. 2 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла ясен білих щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок на ранніх термінах експериментального дослідження

Артеріоли, капіляри та венули ясен є високочутливими судинними структурами, що першими реагують на дію екзогенних чинників хімічної, механічної або біологічної природи. Під їхнім впливом у мікроциркуляторному руслі розвивається комплекс морфофункціональних змін, який включає порушення тону судинної стінки, зміни проникності ендотелію та перебудову периваскулярних тканин.

З наукових джерел відомо, що з початку дії подразника, артеріоли зазвичай демонструють фазову реакцію, що складається з короткочасного спазму з подальшою реактивною гіперемією. Це проявляється дилатацією їх просвіту, повнокров'ям та посиленням артеріального притоку. Ендотеліоцити артеріол часто набувають ознак набухання й помірної дистрофії, що відображає збільшення функціонального навантаження та порушення бар'єрної функції. У капілярній мережі специфічною відповіддю є підвищення проникності стінки, що зумовлює екстравазацію плазматичних компонентів, локальний набряк та зміни мікрооточення епітеліоцитів.

Порушення структурної цілісності ендотелію у капілярах може супроводжуватися мікротромбуванням, що призводить до сегментарної дезорганізації кровотоку та формування гіпоксичних ділянок у слизовій оболонці. Венули навпаки, реагують розширенням, вираженим повнокров'ям та уповільненням кровотоку, що створює умови для підвищеної адгезії лейкоцитів і розвитку початкової стадії запальної інфільтрації. Стінка венул добре реагує на запальні медіатори: ендотеліоцити набувають ознак десквамації, зростає кількість міжклітинних щілин, що сприяє виходу формених елементів у навколишню сполучну тканину.

Вцілому реакція артеріол, капілярів і венул ясен на екзогенні чинники характеризується розвитком мікроциркуляторних порушень, плазморрагії,

локальної гіпоксії, ендотеліальної дисфункції та активації запальних і компенсаторних процесів. Така перебудова мікросудинного русла створює морфологічну основу для подальших змін у структурних компонентах слизової оболонки ясен та визначає характер регенеративних або деструктивних процесів в тканинах.

Так, нами морфометрично визначено, що на ранніх етапах експериментального дослідження вже після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових середній показник загального діаметру артеріол, як резистивна ланка ГМЦР, реагували явищами вазоконстрикції, про що свідчить статистично достовірне при $p < 0,05$ зменшення середнього показника загального діаметру у 1,24 рази. Після 4 тижня експерименту вищезначених показник, у порівнянні з контрольними показниками, наближався до рівня контролю і знаходився у межах статистичної похибки, а у порівнянні з попереднім терміном спостережень цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, навпаки збільшувався у 1,28 рази (рис. 4. 14).

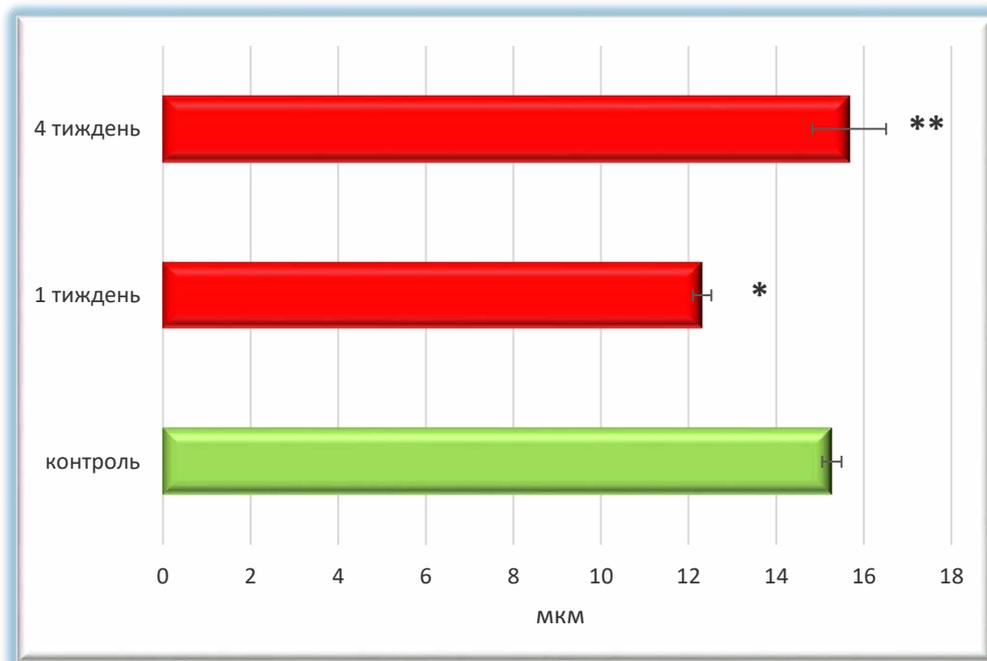


Рисунок 4. 14 – Морфометричні зміни показників загального середнього діаметру артеріол у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Проаналізувавши морфометричні дані щодо змін показників середнього діаметру просвітів артеріол, після 1 тижня експериментального дослідження ми встановили, що у порівнянні з групою контроль цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, теж зменшувався у 1,02 рази. Після 4 тижня експерименту вищезначений показник у порівнянні з контрольними показниками статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшився у 1,04 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експерименту він теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,05 рази (рис. 4. 15).

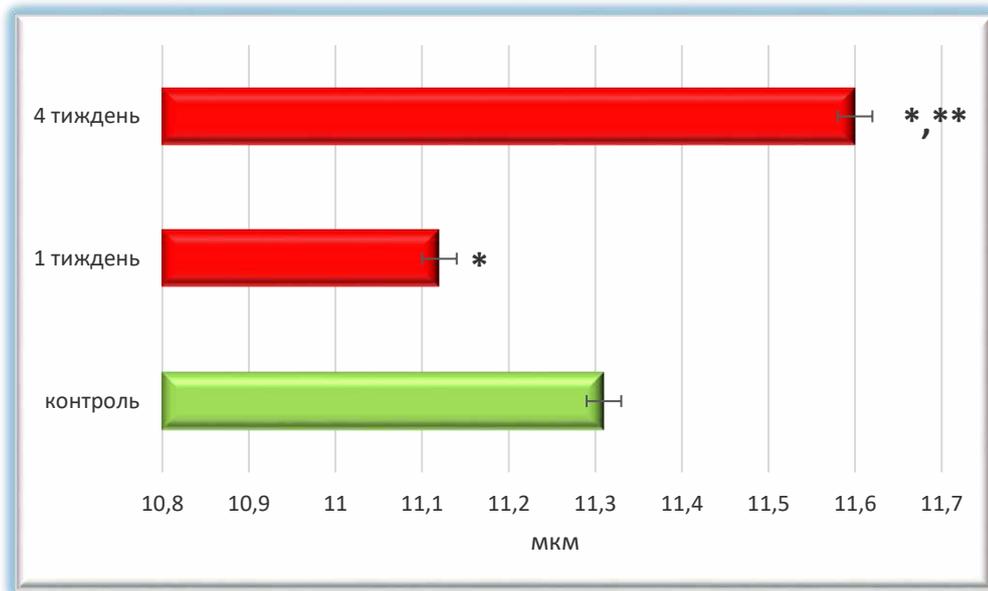


Рисунок 4. 15 – Морфометричні зміни показників середнього діаметру просвіту артеріол у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових середній показник товщини мікросудинної стінки артеріол, як резистивна ланка ГМЦР реагував суттєвим стоншенням, про що свідчить статистично достовірне при $p < 0,05$ зменшення цього показника у 3,32 рази. Після 4 тижня експерименту вищезначених показник, у порівнянні з контрольними показниками, наближався до рівня контролю і знаходився у межах статистичної похибки, а у порівнянні з попереднім терміном спостережень цей

показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, суттєво зростав у 1,28 рази. Такі отримані дані свідчать про деструктивні зміни у судинній стінці вже після 1 тижня експерименту (рис. 4. 16).

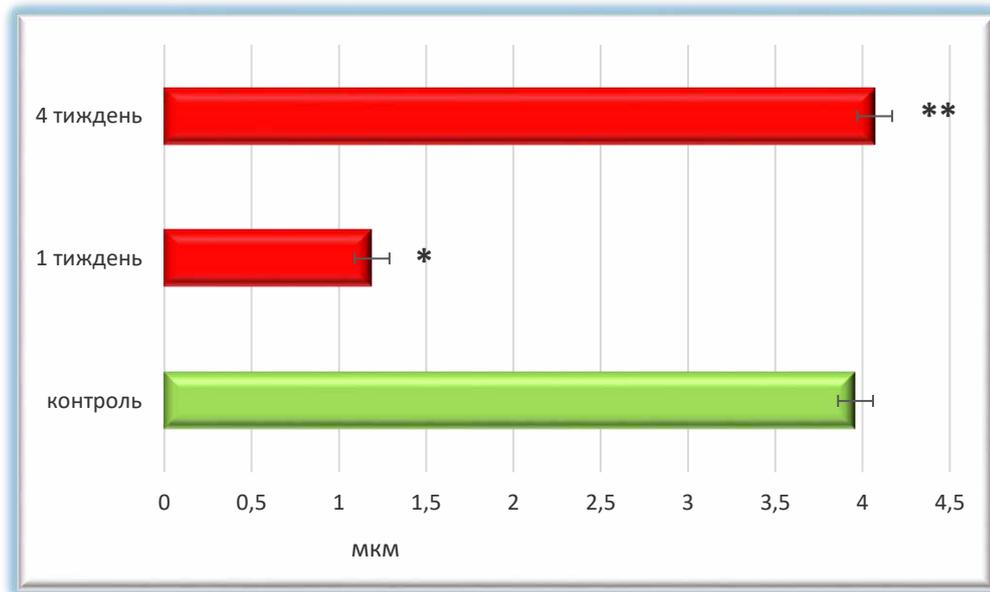
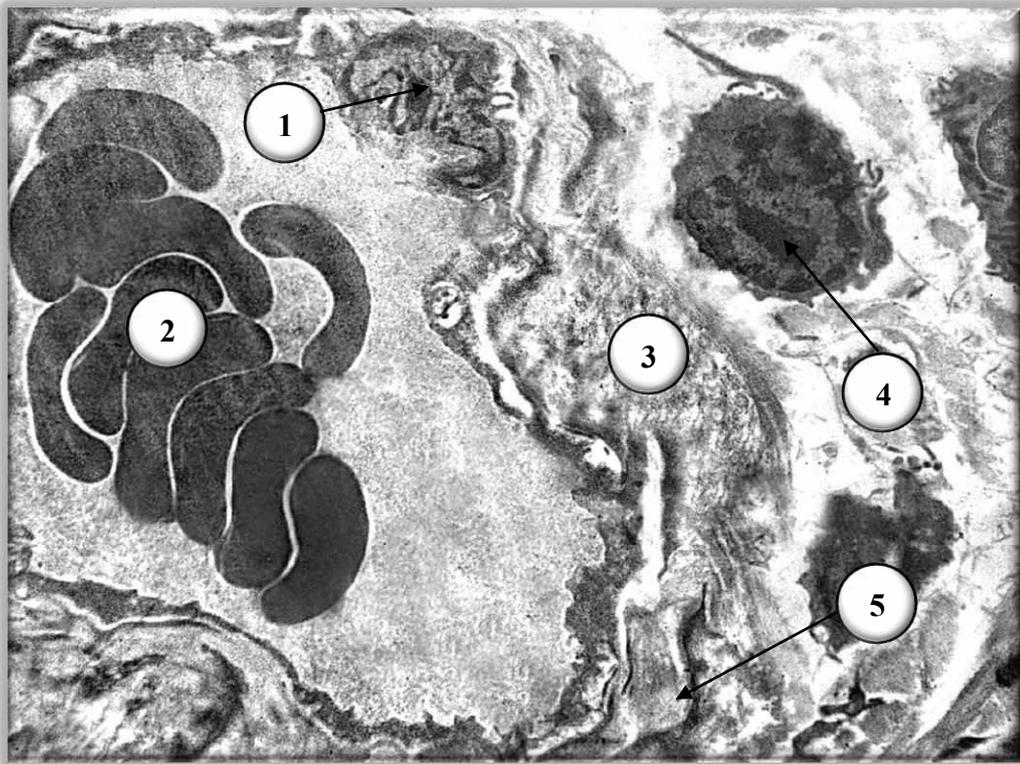


Рисунок 4. 16 – Морфометричні зміни показників середньої товщини мікросудинної стінки артеріол у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Деструктивні зміни мікросудинної стінки артеріол підтверджуються електронномікроскопічними дослідженнями. Так, на ультраструктурному рівні, нами визначено, що після 1 тижня експериментального дослідження у мікросудинній стінці артеріол визначались зміни в усіх трьох оболонках. Ендотеліоцити внутрішньої оболонки набували неправильної форми, а їх апікальна частина утворювала інвагінації до базальної частини, через що ядра ендотеліоцитів набували невизначеної форми. Гладкі міоцити внутрішньої оболонки втрачали циркулярне розташування, за рахунок чого утворювались ділянки запустіння і таким чином порушуючи кальцієвий сигналінг та процеси скорочення і розслаблення. Перицити адвентиційної оболонки візуалізувались з апоптичними змінами, а їх ядра були редукованими. Через такі структурні зміни

пухка волокниста сполучна тканина зовнішньої оболонки була гіпергідратованою, а колагенові, ретикулярні і еластичні волокна її візуалізувались без чітких осмієфільних контурів. У присудинному мікрооточенні чітко визначались малі лімфоцити та інші мігрантні імуннокомпетентні клітини, що свідчить про реалізацію запального процесу (рис. 4. 17).



Умовні позначки: 1 – ендотеліоцити з деструктивним ядром; 2 – форменні елементи крові у просвіті артеріоли; 3 – адвентиція з гіпергідратованою сполучної тканиною; 4 – малий лімфоцит у присудинному мікрооточенні; 5 – дегенеративно змінені перицити .

Рисунок 4. 17 – Ультраструктурні зміни мікросудинної стінки артеріол сполучнотканинної основи прикріпленої частини ясен після 1 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення: 12000.

З боку мікросудин обмінної ланки також визначались, як внутрішньосудинні, так і позасудинні порушення мікроциркуляції. Так, після 1 тижня експериментального дослідження капіляри сполучнотканинної основи

зазнавали явищ вазоконстрикції, про що свідчить, що їх середній показник загального діаметру, статистично достовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,12 разів.

Після 4 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД морфометричні показники свідчили про зворотну тенденцію як у порівнянні з групою контролю, так і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження. Капіляри зазнавали вазодилатаційних процесів, про що свідчать отримані дані і аналіз морфометричних досліджень. Мікросудини розширювались у порівнянні з групою контролю у 1,61 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експерименту у 1,74 рази (рис. 4. 18).

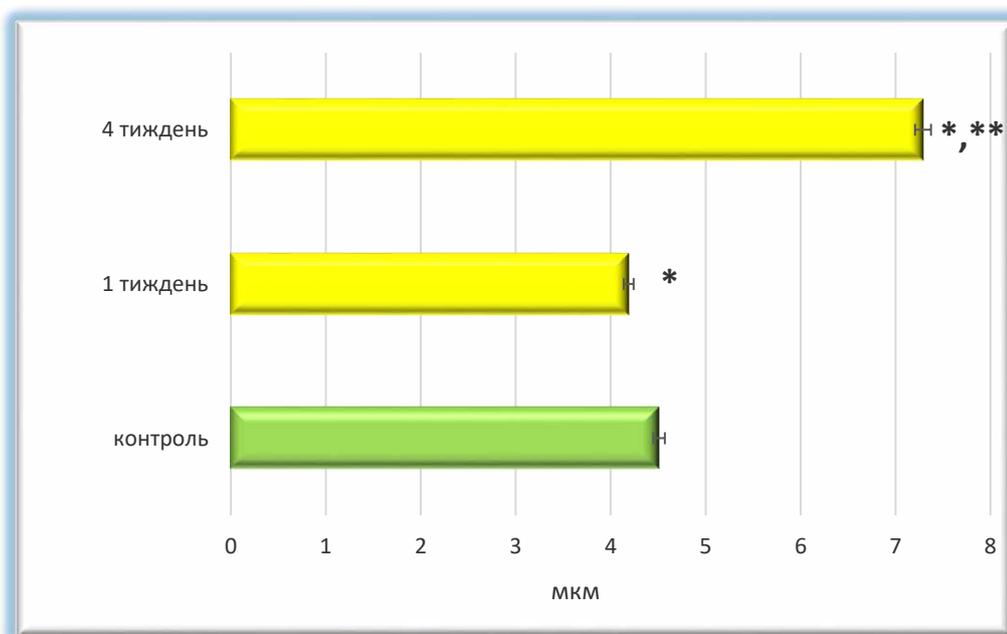


Рисунок 4. 18 – Морфометричні зміни показників загального середнього діаметру капілярів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Для аналізу розладів мікроциркуляції і встановлення судинних та позасудинних порушень її важливим маркером є встановлення змін діаметру просвіту самих мікросудин. Так, нами морфометрично визначено, що мікросудини обмінної ланки після 1 тижня перорального введення лабораторним

тваринам комплексу ХХД, статистично достовірно при $p < 0,05$, звужувались у порівнянні з контрольними показниками у 1,08 рази.

Після 4 тижня експериментального дослідження спостерігалась зворотна тенденція. Середній показник діаметру просвітів капілярів у порівнянні з групою контролю, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,61 рази, і у порівнянні з попереднім терміном спостережень теж, статистично достовірно при $p < 0,05$, значно збільшувався у 1,74 рази (рис. 4. 19).

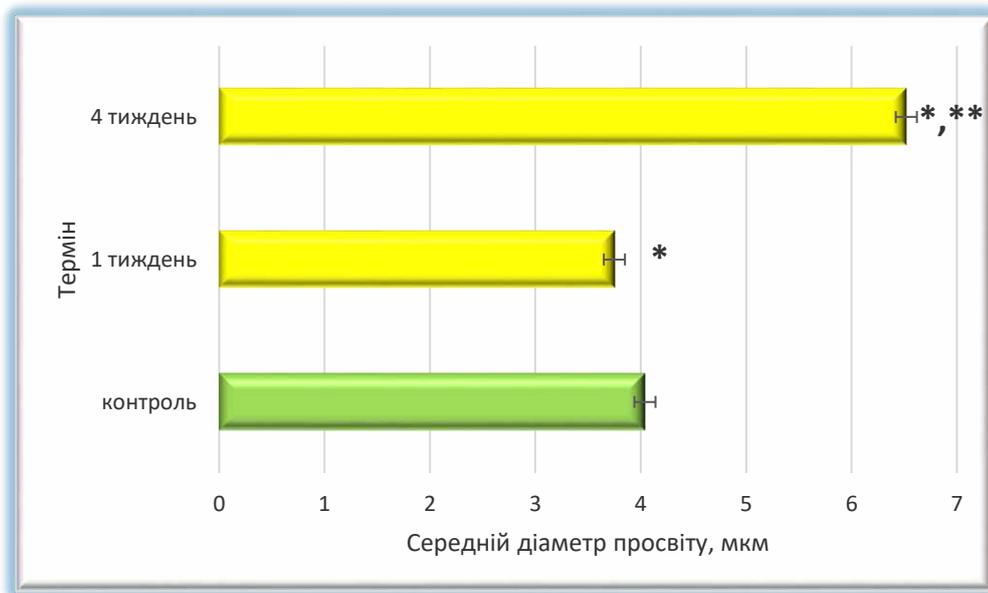


Рисунок 4. 19 – Морфометричні зміни показників середнього діаметру просвітів капілярів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Аналізуючи морфометричні зміни середньої товщини мікросудинної стінки капілярів сполучнотканинної основи прикріпленої частини ясен ми визначили, що після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД вона не значно стонщувалась, але статистично достовірної різниці при $p < 0,05$, не встановлено.

Після 4 тижня експериментального дослідження нами морфометрично встановлено, що показник середньої товщини мікросудинної стінки капілярів

зростав, статистично достовірно при $p < 0,05$, у 1,64 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження, статистично достовірно при $p < 0,05$, зростав у 1,75 рази, що, на нашу думку свідчить про посилення метаболічних і обмінних процесів внаслідок ушкоджувальної дії хімічних складових комплексу ХХД (рис. 4. 20).

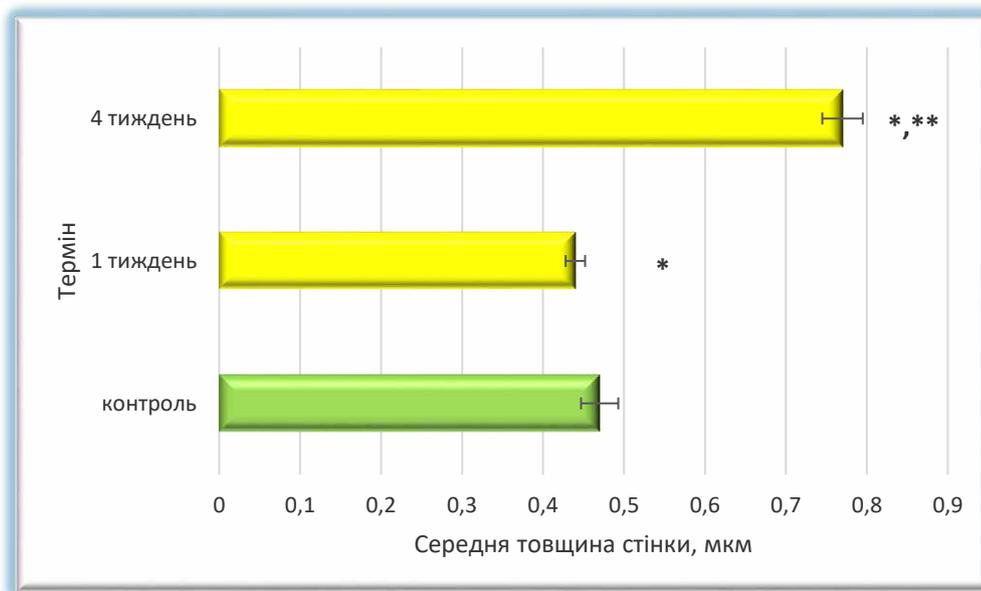
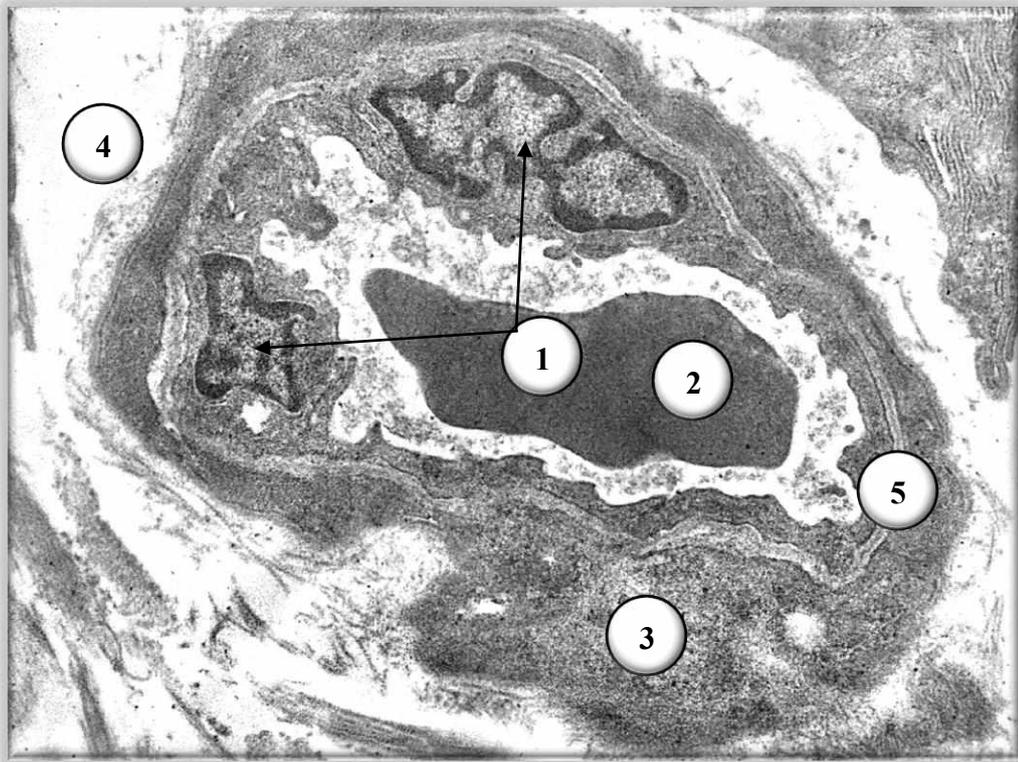


Рисунок 4. 20 – Морфометричні зміни показників середньої товщини мікросудинної стінки капілярів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Паралельно з морфометричними дослідженнями та їх аналізом нами визначено, за рахунок яких структурних компонентів і процесів відбувалось значне потовщення мікросудинної стінки капілярів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів після 4 тижня експериментального дослідження. Так, на ультрамікроскопічному рівні визначалось, що базальна мембрана візуалізувалась як світлооптична смужка, а її структурні компоненти мали ознаки гіпергідратації, таким чином розширюючи саму мікросудинну стінку. Звертає на себе увагу те, що ендотеліальні клітини теж зазнавали структурних змін. Їх ядра візуалізувались набухшими, що

свідчить про функціональне навантаження при пікових розладах мікроциркуляції, а саме вазоконстрикції після 1 тижня з послідуною вазодилатацією після 4 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД. Пухка волокниста тканина зовнішньої оболонки теж візуалізувалась з ознаками гіпергідратації, а навколо неї візуалізувався периваскулярний набряк (рис. 4. 21).



Умовні позначки: 1 – ендотеліоцити з деструктивним ядром; 2 – форменні елементи крові у просвіті артеріоли; 3 – адвентиція з гіпергідратованою сполучною тканиною; 4 – ділянки периваскулярного набряку, 5 – базальна мембрана.

Рисунок 4. 21 – Ультраструктурні зміни мікросудинної стінки капілярів сполучнотканинної основи прикріпленої частини ясен після 4 тижня експериментального дослідження. Електроннограма. Збільшення: 12000.

Венули, як ємнісна ланка сполучнотканинної основи прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів, теж зазнавали мікроциркуляторних розладів вже після 1 тижня введення піддослідним тваринам комплексу ХХД. Так, після 1 тижня експериментального дослідження венули виявлялись з ознаками

вазоконстрикції, про що свідчить статистично достовірне при $p < 0,05$ зменшення середнього показника загального діаметру венул у 1,05 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Після 4 тижня експерименту вищезначений показник набував тенденцію до відновлення, але у порівнянні з групою контролю він статистично достовірно при $p < 0,05$ був меншим у 1,03 рази. Підтвердженням розвитку тенденції до відновлення обмінних процесів є збільшення показника середнього діаметру венул у порівнянні з попереднім терміном спостереження (він збільшився у 1,04 рази), але слід зазначити що контрольних показників він не досягав. Такі зміни характеризують частковий розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на введенні токсичних екзогенів (рис. 4. 22).

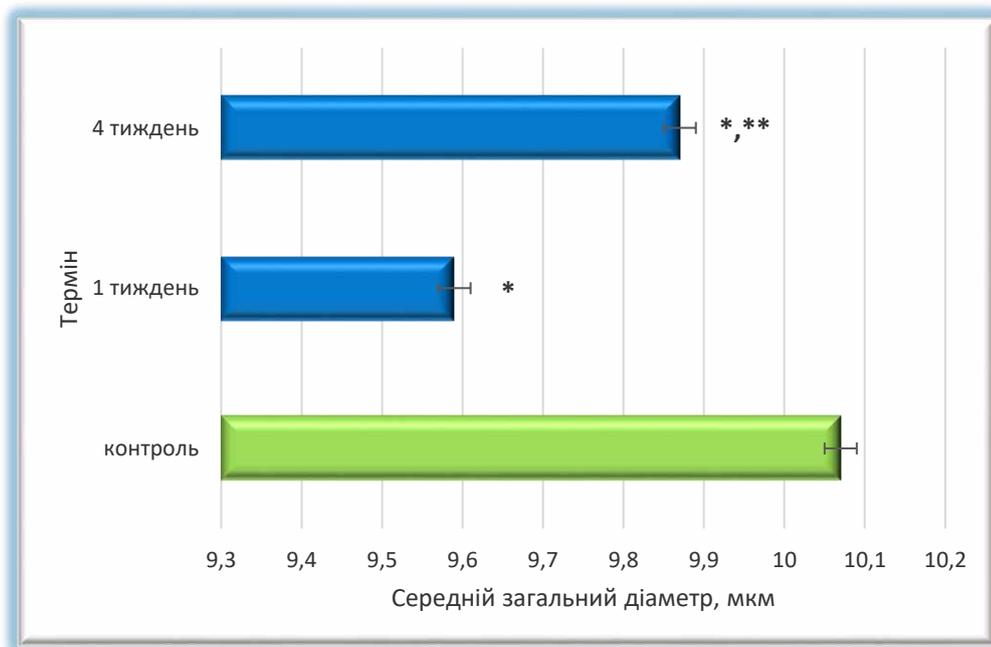


Рисунок 4. 22 – Морфометричні зміни показників загального середнього діаметру венул у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Морфометрично визначено, що і середній показник діаметру просвіту венул теж зазнавав подібних змін. Мікросудини емнісної ланки після 1 тижня перорального введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, статистично

достовірно при $p < 0,05$, звужувались у порівнянні з контрольними показниками у 1,05рази.

Після 4 тижня експериментального дослідження спостерігалась подібна тенденція. Середній показник діаметру просвітів венул у порівнянні з групою контролю, статистично достовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,03 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостережень, статистично достовірно при $p < 0,05$, навпаки збільшувався у 1,03 рази, що знову ж таки підтверджує часткове відновлення функціонування венул як ємнісної ланки (рис. 4. 23).

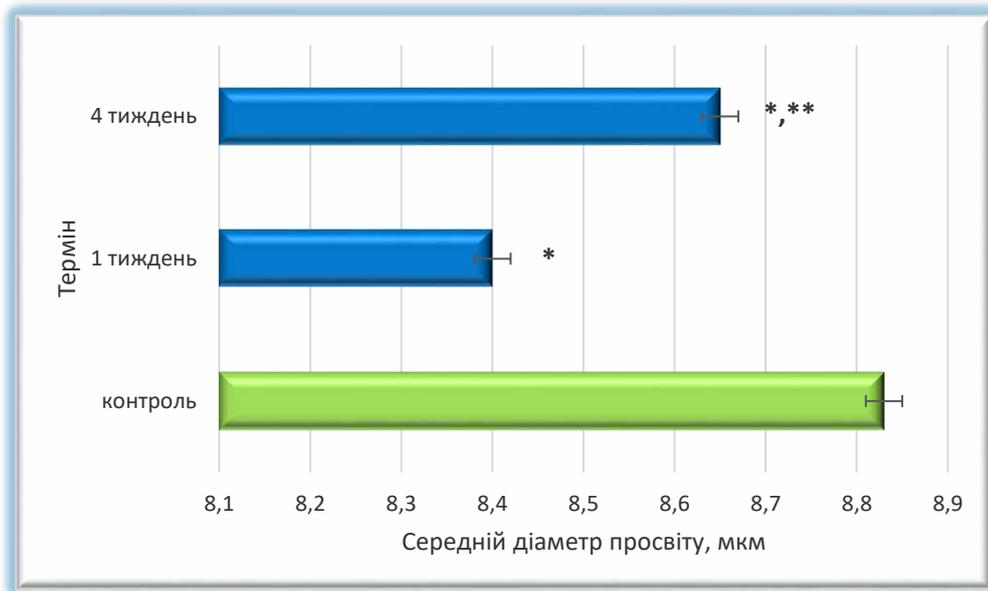


Рисунок 4. 23 – Морфометричні зміни показників середнього діаметру просвітів венул у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

При морфометричному дослідженні показника середньої товщини мікросудинної стінки венул нами визначено, що після 1 тижня введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових цей показник реагував стоншенням, про що свідчить статистично достовірне при $p < 0,05$ зменшення його у 1,13 рази.

Після 4 тижня експерименту вищезначених показник, у порівнянні з контрольними показниками, був статистично достовірно при $p < 0,05$ меншим у

1,03 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостережень цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, зростав у 1,11 рази. Такі отримані дані свідчать про розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій у судинній стінці вже після 1 тижня експерименту у відповідь на початкову вазоконстрикцію мікросудин ємнісної ланки з послідуною вазодилатацією (рис. 4. 24).

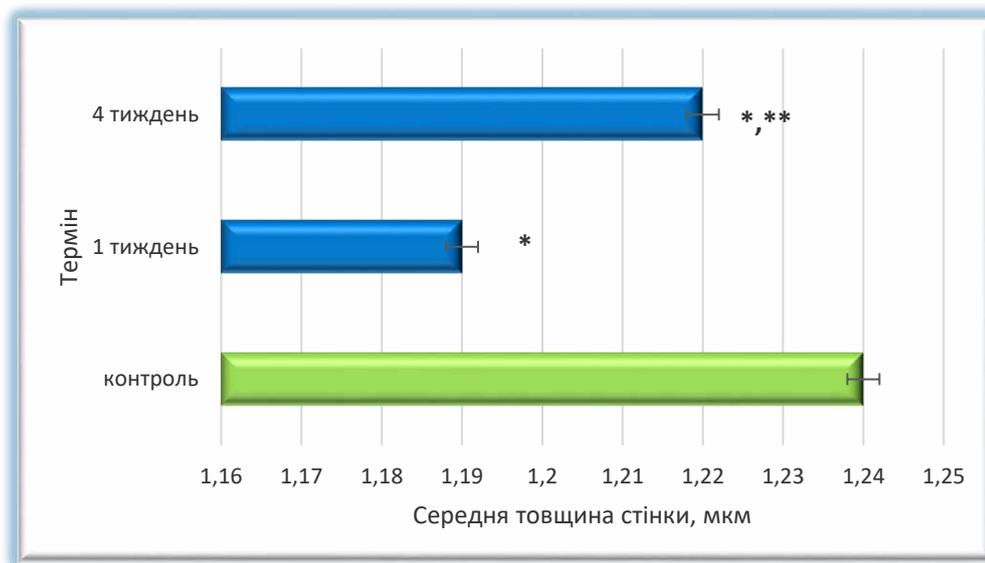
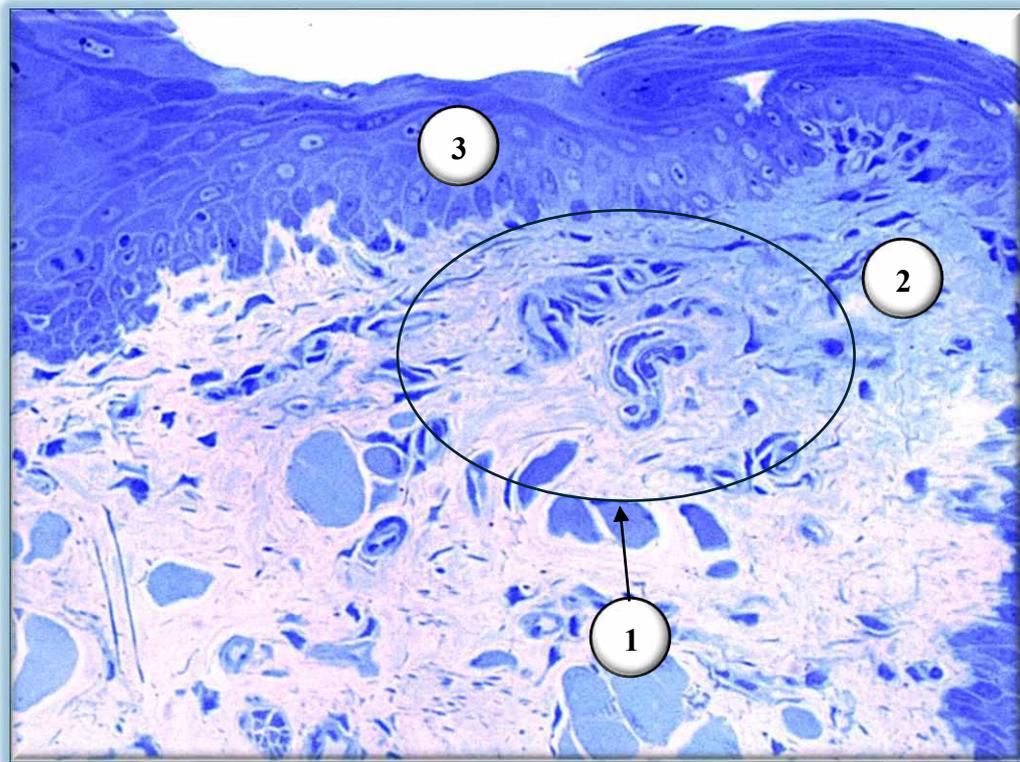


Рисунок 4. 24 – Морфометричні зміни показників середньої товщини мікросудинної стінки венул у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Такі розлади мікроциркуляції венул пов'язані перш за все з їх структурною організацією, що унеможлиблює розвиток адекватних реакцій у відповідь на зміни мікрооточення і відновлення фізіологічних функцій. Так, на гістологічних препаратах після 1 тижня експериментального дослідження нами визначено, що навколо венозних сплетінь візуалізувалась чітко визначена гіпергідратація волокнистого компоненту сполучнотканинної основи прикріпленої частини ясен, що призводило до компресійного тиску мікрооточення ємнісних мікросудин. Слід відмітити, що хоча відмічався компресійний тиск мікрооточення, все ж таки повнокрів'я у їх просвітах не відмічалось (рис. 4. 25).



Умовні позначки: 1 – венозне сплетіння у сполучнотканинній основі ясен; 2 – гіпергідратоване мікрооточення; 3 – слизова оболонка прикріпленої частини ясен.

Рисунок 4. 25 – Компенсаторно-приспосувальні зміни ємнісних мікросудин альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура контрольної групи після 1 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.:10; об.:40

Таким чином, проведене морфологічне, морфометричне та ультраструктурне дослідження дозволило встановити закономірності реакції елементів ГМЦР ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах впливу комплексу хімічних харчових добавок. Отримані результати свідчать, що мікросудини ясен характеризуються високою чутливістю до дії екзогенних токсичних чинників, що зумовлює розвиток фазових та взаємопов'язаних порушень у резистивній, обмінній та ємнісній ланках ГМЦР.

Вже після 1 тижня експериментального дослідження у всіх ланках мікроциркуляторного русла переважали явища вазоконстрикції, які

супроводжувалися статистично достовірним зменшенням загального діаметру та діаметру просвіту артеріол, капілярів і венул, а також стоншенням їх судинної стінки. Такі зміни відображають розвиток гострих мікроциркуляторних розладів, ендотеліальної дисфункції та початкових деструктивних процесів у судинній стінці.

На ультраструктурному рівні встановлено, що ранні порушення супроводжуються дезорганізацією ендотеліоцитів, змінами гладких міоцитів, апоптичними трансформаціями перицитів та гіпергідратацією периваскулярної сполучної тканини, що створює морфологічні передумови для порушення тонуусу мікросудин, мікротромбування та формування локальної тканинної гіпоксії. Виявлення імуннокомпетентних клітин у присудинному мікрооточенні свідчить про активацію запального компонента у відповідь на ушкоджувальну дію комплексу ХХД.

Після 4 тижнів експериментального впливу у мікросудинах спостерігалася зміна характеру реакцій із формуванням тенденції до вазодилатації, особливо вираженої в обмінній ланці. Збільшення діаметру капілярів, потовщення їх судинної стінки та гіпергідратація базальної мембрани вказують на посилення метаболічних і компенсаторно-приспосувальних процесів, спрямованих на часткове відновлення мікроциркуляції. Водночас у венулах відновлення морфометричних показників мало неповний характер, що свідчить про обмежені компенсаторні можливості ємнісної ланки ГМЦР.

В результаті проведеного дослідження нами встановлено, що введення комплексу ХХД зумовлює розвиток послідовних, фазових морфофункціональних змін ГМЦР ясен, які на ранніх етапах мають переважно деструктивний характер, а на пізніших — поєднуються з компенсаторно-приспосувальними реакціями. Виявлені порушення мікроциркуляції можуть розглядатися як морфологічна основа для подальших структурно-функціональних змін тканин ясен та прогресування патологічних процесів у слизовій оболонці порожнини рота в цілому.

4.3 Зміни проліферативної активності структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження

Після проведення експериментального дослідження, з використанням імунногістохімічного маркера Ki-67 нами встановлено, що у прикріпленій частині ясен білих лабораторних щурів структурні компоненти, які мають проліферативну активність та беруть участь у розвитку компенсаторно-приспосувальних і відновлювальних реакцій після введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, забезпечують підтримання цілісності тканин пародонта та його функціональну стабільність.

Після аналізу гістологічних препаратів на зрізах з парафінових блоків та проведення імунногістохімічної реакції з використанням маркера проліферативної активності Ki-67 та морфометричного дослідження нами визначено різнонаправленість змін середньої кількості Ki-67-імуннопозитивних клітин.

Морфометрично визначено, що вже після 1 тижня введення лабораторним білим щурам комплексу хімічних харчових добавок показник середньої кількості Ki-67-імуннопозитивних клітин у порівнянні з контрольними показниками, статистично достовірно при $p < 0,05$, різко зменшувався та фіксувався на рівні нижчим у 1,59 рази. Така реакція, на нашу думку, пов'язана з контактною дією розчину, якій містив у своєму складі нітрит натрію, глютамат натрію і Понсо 4R. Стверджувати, що ці речовини є токсичними поодинці неможливо, враховуючи meta дані, але з отриманих нами результатів можливо зробити висновок, що у комплексі ці хімічні харчові добавки знижують проліферативну активність структурних компонентів альвеолярної частини ясен і як наслідок регенеративну здатність ясен в цілому.

Після 4 тижня експериментального дослідження нами визначена тенденція до розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій направлених на знешкодження токсичної і ушкоджувальної контактної дії комплексу ХХД, що

підтверджується статистично достовірним при $p < 0,05$ зростанням середньої кількості Ki-67-імуннопозитивних клітин у порівнянні з попереднім терміном експерименту у 1,24 рази. Але слід зауважити, що у порівнянні вищезначеного показника з контрольними, то він визначався статистично достовірно при $p < 0,05$ нижчим у 1,29 рази (рис. 4. 26).

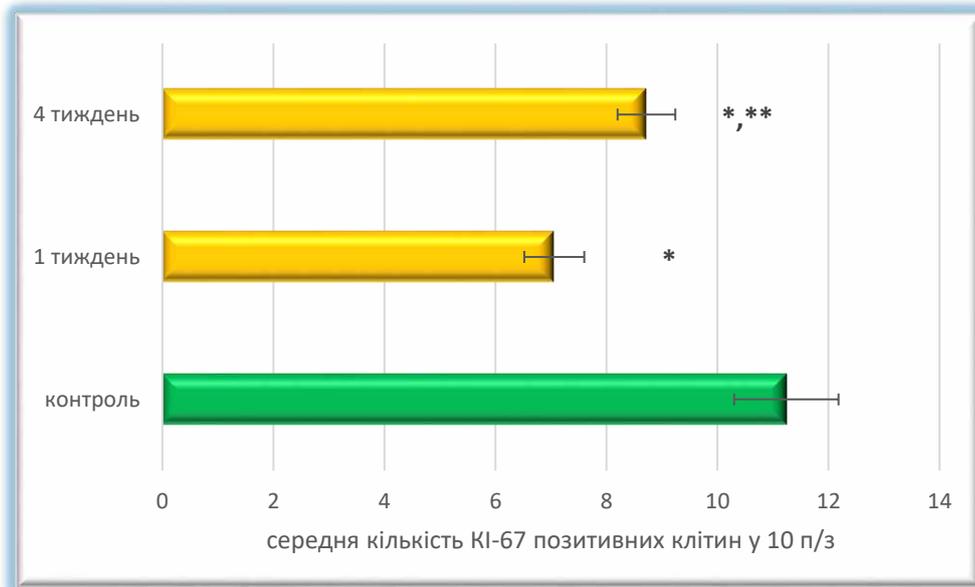
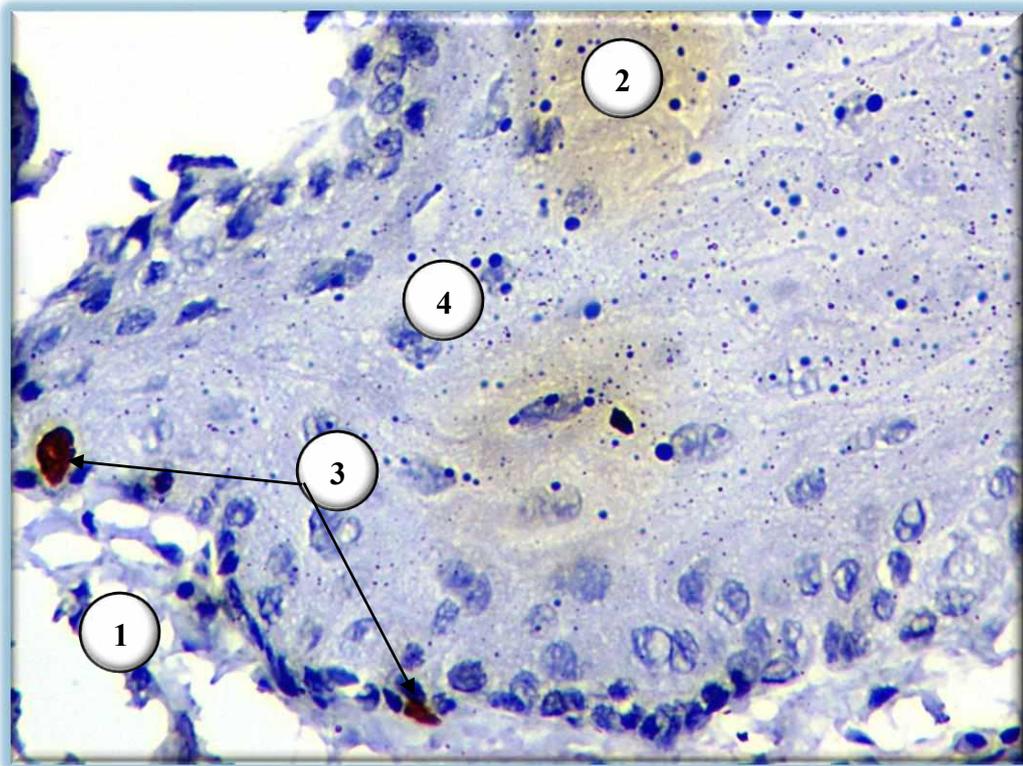


Рисунок 4. 26 – Морфометричні зміни показників середньої кількості Ki-67-імуннопозитивних клітин у альвеолярній частині ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Провідну роль у проліферативних і регенераторних процесах відіграє багатошаровий плоский епітелій ясен, насамперед його базальний і парабазальний шари.

Клітини цих зон на гістологічних препаратах групи контролю характеризуються високим мітотичним потенціалом і слугують основним джерелом оновлення епітеліального покриву, але після контактної ушкоджувальної дії комплексу хімічних харчових добавок гальмується активація і проліферація базальних епітеліоцитів, що не сприяє відновленню бар'єрної функції ясен, заміщенню дегенеративно змінених клітин і нормалізації товщини епітеліального шару в цілому (рис. 4. 27).

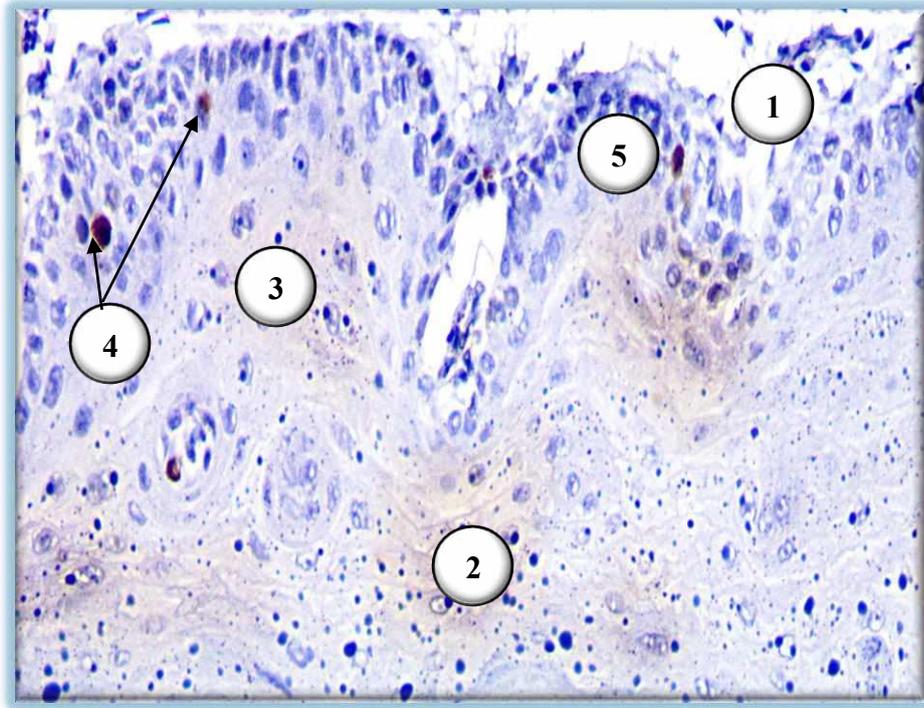


Умовні позначки: 1 – злуцнені епітеліоцити рогового шару слизової оболонки прикріпленої частини ясен; 2 – нетипове імуногістохімічне маркування; 3 – Кі67-позитивні структури (поодинокі ядерна реакція епітеліоцитів базального шару; 4 – базальний шар слизової оболонки прикріпленої частини ясен.

Рисунок 4. 27 – Розподіл Кі67-імунореактивних структур у епітеліальному сосочку альвеолярної частини ясен лабораторних тварин після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Кі67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

На нашу думку, значну роль у компенсаторно-приспосувальних реакціях бере власна пластинка слизової оболонки ясен. Фібробласти сполучної тканини проявляють підвищену проліферативну активність у відповідь на ушкоджувальну дію комплексу ХХД, забезпечуючи синтез компонентів міжклітинного матриксу, зокрема колагенових і еластичних волокон. Ці процеси, на нашу думку, мають ключове значення для відновлення структурної

організації строми альвеолярної частини ясен, стабілізації механічних властивостей та формування репаративних змін, але проаналізувавши гістологічні препарати на яких проводилась імуногістохімічна реакція Кі67-позитивні структури не візуалізувались (рис. 4. 28).

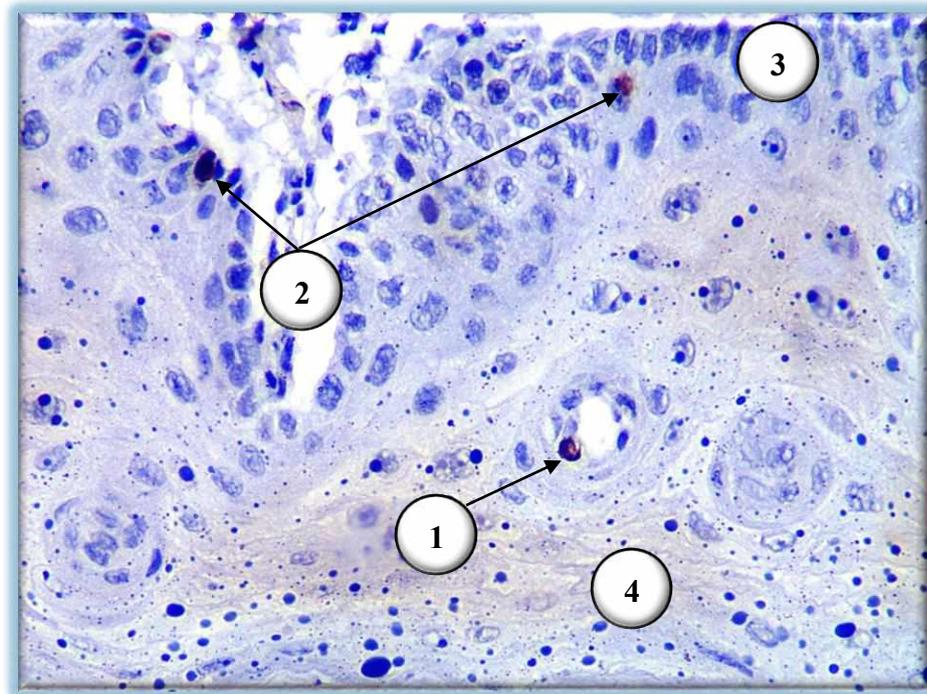


Умовні позначки: 1 – злуцнені епітеліоцити рогового шару слизової оболонки прикріпленої частини ясен; 2 – ділянки нетипового імуногістохімічного маркування; 3 – Кі67-негативні структури власної пластинки; 4 – поодинокі ядерна реакція епітеліоцитів базального шару; 5 – базальний шар слизової оболонки прикріпленої частини ясен.

Рисунок 4. 28 – Кі67-негативна реакція у власній пластинці епітеліального шару альвеолярної частини ясен лабораторних тварин після 4 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Кі67-позитивним антигеном із дозабарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.20.

Важливим компонентом відновлювальних реакцій є елементи ГМЦР. Ендотеліальні клітини артеріол, капілярів і венул здатні до проліферації та ремоделювання судинної стінки, що сприяє ангіогенезу й поліпшенню трофіки тканин у постушкоджувальний період. Посилення судинної проліферації

розглядається нами, як адаптивний механізм, спрямований на забезпечення адекватного кровопостачання та доставки клітин крові і факторів, необхідних для репаративних процесів, але на гістологічних препаратах після 4 тижня експериментального дослідження встановлена досить низька Кі-67 імунореактивність. Кі67-позитивні структури на елементах ГМЦР виявлялись поодинокі (рис. 4. 29).



Умовні позначки: 1 – Кі67-позитивна реакція на мікросудинній стінці артеріоли; 2 – поодинокі ядерна реакція епітеліоцитів базального шару; 3 – епітеліальний шар прикріпленої частини ясен; 4 – волокнистий компонент сполучнотканинної основи ясен.

Рисунок 4. 29 –Кі67-імунногістохімічна реакція у альвеолярній частині ясен лабораторних тварин після 4 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імунногістохімічна реакція з Кі67-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

Таким чином, ранні терміни дії комплексу хімічних харчових добавок супроводжуються статистично достовірним зниженням проліферативної активності структурних компонентів ясен, що підтверджується зменшенням

кількості Ki-67-імуннопозитивних клітин. Багатошаровий плоский епітелій ясен, зокрема його базальний і парабазальний шари, є основною мішенню ушкоджувальної дії, що проявляється пригніченням клітинної проліферації та порушенням регенераторних процесів. Власна пластинка слизової оболонки ясен не демонструє вираженої Ki-67-опосередкованої проліферативної відповіді, що свідчить про обмежені можливості сполучнотканинного компонента в ранніх компенсаторно-приспосувальних реакціях. Елементи гемомікроциркуляторного русла характеризуються низькою проліферативною активністю, що вказує на недостатність ангіогенної адаптації у відповідь на експериментальний вплив.

Сукупність виявлених змін свідчить про пригнічення регенераторного потенціалу ясен на ранніх етапах експерименту та формування морфологічних передумов для порушення структурно-функціональної цілісності тканин пародонта.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4.

1. Встановлено, що вже на ранніх термінах введення комплексу хімічних харчових добавок основною мішенню ушкоджувальної дії є багатошаровий плоский епітелій ясен, насамперед базальний і парабазальний шари, що проявляється пригніченням проліферації та порушенням регенераторних процесів.

2. Доведено, що морфометрично рання реакція слизової оболонки має часозалежний характер: після 1 тижня середня товщина епітеліального шару достовірно зменшується у 1,35 рази ($p < 0,05$), а після 4 тижня зберігається зниження відносно контролю (у 1,13 рази; $p < 0,05$) із достовірною тенденцією до відновлення (зростання у 1,21 рази відносно 1-го тижня; $p < 0,05$), що відображає запуск компенсаторно-приспосувальних реакцій.

3. Обґрунтовано, що у власній пластинці слизової оболонки вже після 1 тижня формується стратегічно інша за напрямком перебудова: середня

товщина власної пластинки достовірно збільшується у 1,56 рази ($p < 0,05$), що підтверджує ранній розвиток стромальних структурних змін у відповідь на хронічний вплив комплексу добавок.

4. Встановлено, що на світлооптичному рівні епітеліальний компонент включає ознаки гіпергідратації рогового шару з відшаровуванням рогових лусочок і формуванням на поверхні конгломератів із рогових лусочок та ліпідних включень, що інтерпретується як бар'єрно-захисна реакція на контактну дію токсичних чинників.

5. Доведено, що мікроциркуляторні розлади на ранніх термінах є достовірними та фазними: після 1 тижня відмічається звуження капілярів (у 1,08 рази; $p < 0,05$), тоді як після 4 тижня реєструється вазодилатація з достовірним збільшенням діаметра просвіту капілярів (у 1,61 рази відносно контролю та у 1,74 рази відносно 1-го тижня; $p < 0,05$).

6. Встановлено, що резистивна ланка ГМЦР (артеріоли) на ранніх термінах демонструє малі, але статистично підтвержені зсуви діаметра просвіту: після 1 тижня – зменшення у 1,02 рази ($p < 0,05$), після 4 тижня – збільшення у 1,04 рази відносно контролю та у 1,05 рази відносно 1-го тижня ($p < 0,05$), що відображає перебудову судинного тонуусу у межах адаптаційної відповіді.

7. Обґрунтовано, що ремоделювання обмінної ланки супроводжується структурною перебудовою судинної стінки: після 4 тижня середня товщина стінки капілярів достовірно зростає у 1,64 рази (відносно контролю) та у 1,75 рази (відносно 1-го тижня; $p < 0,05$), що відповідає напруженню метаболічно-обмінних процесів при токсичному впливі.

8. Доведено, що імунна відповідь у сполучнотканинній основі ясен має багатофазний характер: вже після 1 тижня формується рання запальна фаза зі зростанням кількості лімфоцитів (у 1,29 рази), плазмоцитів (у 1,25 рази) та особливо мастоцитів (у 2,13 рази), тоді як після 4 тижня відбувається перехід до компенсаторно-адаптаційної фази із підвищенням макрофагів (у 1,12 рази) та

вираженою активацією плазмоцитів (у 1,77 рази), що вказує на посилення антиген-презентації та гуморальної ланки.

9. Встановлено, що власна пластинка слизової оболонки та елементи ГМЦР на ранніх етапах не формують вираженої Ki-67-опосередкованої проліферативної відповіді, що доводить обмеженість проліферативного і ангиогенного резерву сполучнотканинного компонента у стартових компенсаторно-приспосувальних реакціях

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

1. Oleksiienko VV, Bilash SM. Morphological changes in the arterioles of the haemomicrocirculatory bed of the gingival mucosa under prolonged exposure to food additives. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;3(170):412-416. DOI: [10.29254/2077-4214-2023-3-170-412-416](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-412-416)

2. Oleksiienko VV, Bilash SM. Remodeling of morphological and functional parameters of the gums and elements of the haemomicrocirculatory bed under the influence of food additives complex. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):199-203. DOI: [10.26724/2079-8334-2024-3-89-199-203](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-3-89-199-203)

3. Oleksiienko VV, Bilash SM. Remodelling of morphological and functional parameters of the gums under the influence of food additives complex. World of Medicine and Biology. 2025;4(94):203-216. DOI: [10.26724/2079-8334-2025-4-94-156-160](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-4-94-156-160)

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСІВ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЯСЕН БІЛИХ ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО КОМБІНОВАНОГО ВПЛИВУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Хімічні харчові добавки, які широко застосовуються в сучасній харчовій промисловості (консерванти, барвники, підсилювачі смаку, стабілізатори, емульгатори, підсолоджувачі та інші), при тривалому вживанні можуть чинити несприятливий вплив на тканини пародонту через комплекс місцевих і системних механізмів.

Окремі харчові добавки здатні змінювати якісний і кількісний склад мікробіоти порожнини рота. Порушення мікробного балансу сприяє надмірному росту пародонтопатогенних мікроорганізмів, що активують запальні процеси в яснах і пародонтальній зв'язці. Хронічне запалення супроводжується підвищенням проникності судин, набряком тканин та деградацією колагенових волокон.

Деякі хімічні харчові добавки проявляють прооксидантні властивості або опосередковано стимулюють утворення активних форм кисню. Оксидативний стрес в тканинах пародонту призводить до ушкодження клітинних мембран, порушення функції фібробластів і остеобластів, а також до активації медіаторів запалення, що прискорює резорбцію альвеолярної кістки.

Тривале надходження певних харчових добавок може впливати на імунну відповідь організму. Імунодисрегуляція, зокрема зниження місцевого імунітету слизової оболонки порожнини рота, зменшує здатність пародонтальних тканин протидіяти бактеріальній агресії, що створює умови для прогресування гінгівіту та пародонтиту.

Крім того, деякі добавки асоціюються з порушенням мінерального обміну та зниженням біодоступності кальцію, фосфору й магнію. Це негативно

позначається на мінералізації альвеолярної кістки та регенеративному потенціалі тканин пародонту, сприяючи їх структурній деструкції.

Отже, тривале вживання хімічних харчових добавок може виступати одним із факторів ризику розвитку та прогресування запальних і дистрофічних захворювань пародонту. Негативний вплив реалізується через порушення мікробіоти порожнини рота, індукцію оксидативного стресу, зміни імунної відповіді та розлади мінерального обміну, що в сукупності призводить до функціональних і морфологічних змін пародонтальних тканин.

5. 1 Структурна перебудова ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Після проведення експериментального дослідження, враховуючи тривале введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, нами морфометрично визначено, що середня товщина епітеліального шару слизової оболонки прикріпленої частини ясен змінювалась відповідно до терміну вживання комплексу ХХД і мала часову залежність.

Так, після 8 тижня вищезазначений показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з групою контролю збільшувався у 1,23 рази, що свідчить про безпосередній вплив комплексу ХХД на епітеліоцити слизової оболонки, а також на структурні елементи ясен як при місцевому контакті пов'язаному з введенням комплексу ХХД, так і накопиченням в організмі тобто вже системну дію.

Після 12 тижня експериментального дослідження, у порівнянні з контрольними показниками, середня товщина епітеліального шару, статистично достовірно при $p < 0,05$, була більшою у 1,29 рази, але відмічалась тенденція до збільшення вищезначеного показника і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження і цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,05 рази, що свідчить про розвиток деструктивно-

дегенеративних змін у відповідь на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, а також структурній перебудові слизової оболонки ясен.

Після 16 тижня експерименту середній показник товщини епітеліального шару слизової оболонки прикріпленої частини ясен, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у порівнянні з групою контролю у 1,33 рази і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження цей показник теж збільшувався у 1,03 рази, але слід зазначити, що після проведення статистичної обробки і аналізу вищезначені показники після 12 і 16 тижня знаходились в межах статистичної помилки, при $p < 0,05$ (рис. 5. 1).

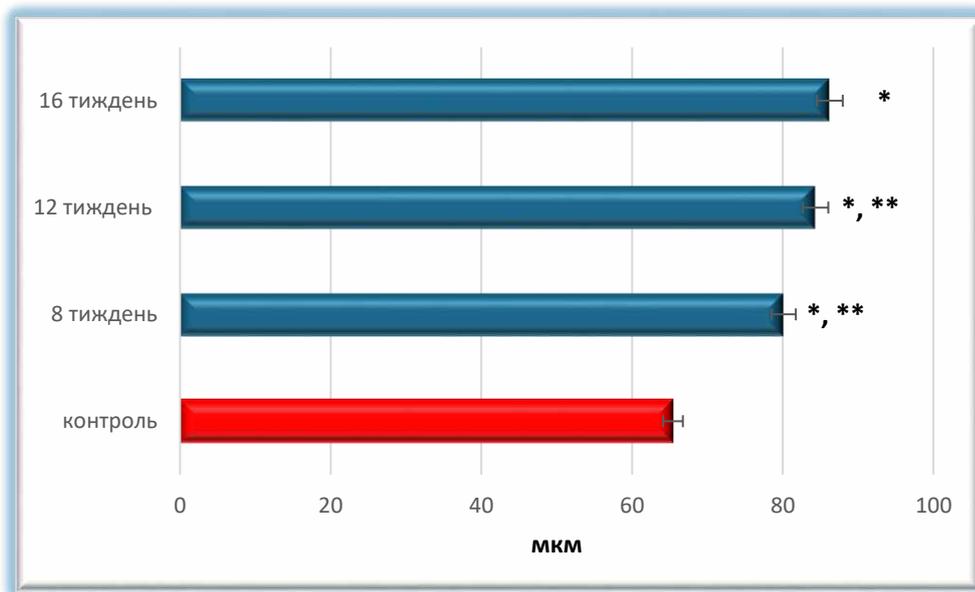


Рисунок 5. 1 – Морфометрична характеристика змін середньої товщини епітеліального шару слизової оболонки прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Після проведення морфометричного дослідження стосовно середнього показника товщини власної пластинки слизової оболонки прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження нами визначено, що у порівнянні з контрольними показниками вище означені показники були статистично достовірно при $p < 0,05$ були більшими: після 8 тижня у 1,48 рази, після 12 тижня у 1,44 рази і після 16 тижня

у 1,46 рази. Але провівши статистичний аналіз з використанням параметричних моделей нами не виявлено статистично достовірної різниці при $p < 0,05$ між середніми показниками товщини власної пластинки слизової оболонки після 8, 12, і 61 тижнів, а досліджуваний показник знаходився у межах статистичної похибки. Такі отримані нами дані свідчать про стійку тенденцію щодо потовщення власної пластинки, а ця величина визначилась як стало потовщеною (рис. 5. 2).

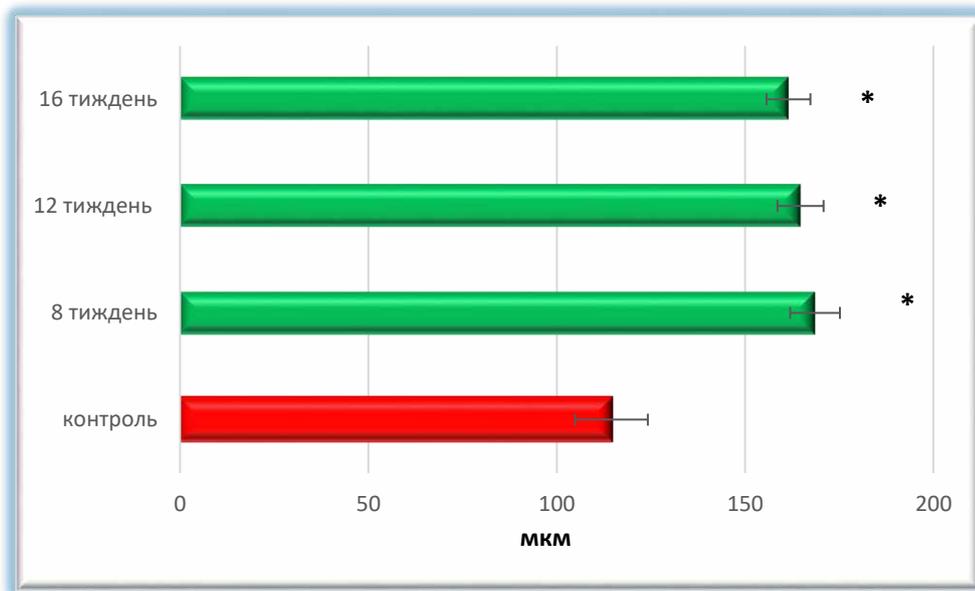


Рисунок 5. 2 – Морфометрична характеристика змін середньої товщини власної пластинки слизової оболонки прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на ранніх термінах експериментального дослідження.

Тривале введення комплексу ХХД лабораторним тваринам призводило до структурних змін слизової оболонки ясен, що проявлялось в змінах топографічного взаєморозташування її шарів та цитотопографічних змін епітеліоцитів рогового, зернистого, шипуватого і базального шарів.

Нами морфометрично визначено, що середня кількість епітеліоцитів рогового шару слизової оболонки прикріпленої частини ясен після 8 тижня експериментального дослідження у порівнянні з контрольними показниками,

статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувалась у 1,31 рази, і у порівнянні з попереднім терміном (4 тиждень) експериментального дослідження цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, теж збільшувався у 1,32 рази.

Після 12 тижня експерименту вищезначений показник мав аналогічну тенденцію і статистично достовірно при $p < 0,05$, як у порівнянні з групою контролю, так і у порівнянні з попереднім терміном спостережень збільшувався відповідно у 1,46 та 1,13 разів.

Така ж тенденція простежувалась і після 16 тижня експериментального дослідження і показник середньої кількості шарів епітеліоцитів у роговому шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен мав аналогічну тенденцію до зростання та статистично достовірно при $p < 0,05$, як у порівнянні з групою контролю, так і у порівнянні з попереднім терміном спостережень збільшувався відповідно у 1,64 та 1,12 разів (рис. 5. 3).

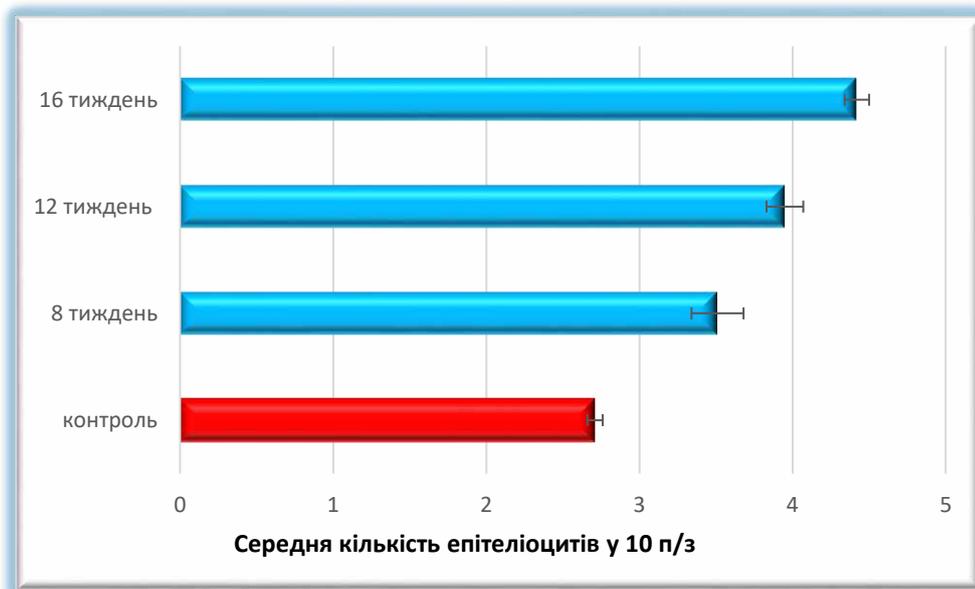


Рисунок 5. 3 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості шарів епітеліоцитів у роговому шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

У зернистому шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен нами морфометрично визначено, що після 8 тижня експериментального дослідження

у порівнянні з контрольними показниками, статистично достовірно при $p < 0,05$, середня кількість шарів епітеліоцитів збільшувалась у 1,24 рази, і у порівнянні з попереднім терміном (4 тижень) експериментального дослідження цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, теж збільшувався у 1,09 рази. Після 12 тижня експерименту вищезначений показник мав аналогічну тенденцію і статистично достовірно при $p < 0,05$, як у порівнянні з групою контролю, так і у порівнянні з попереднім терміном спостережень збільшувався відповідно у 1,32 та 1,07 разів. Така ж тенденція простежувалась і після 16 тижня експериментального дослідження, коли показник середньої кількості шарів епітеліоцитів у роговому шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен мав аналогічну тенденцію до зростання та статистично достовірно при $p < 0,05$, як у порівнянні з групою контролю, так і у порівнянні з попереднім терміном спостережень збільшувався відповідно у 1,41 та 1,08 разів (рис. 5. 4).

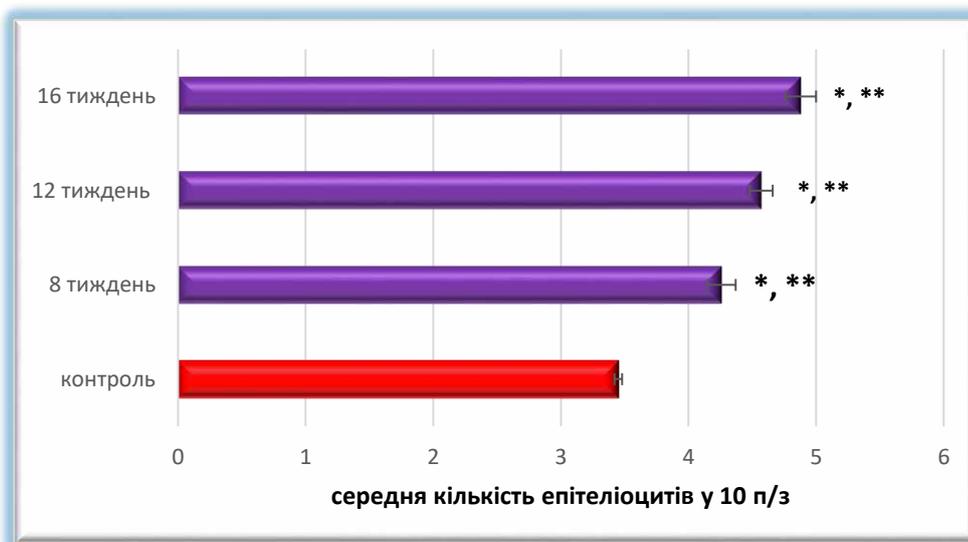


Рисунок 5. 4 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості шарів епітеліоцитів у зернистому шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

У шипуватому шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен нами морфометрично визначено, що після 8 тижня експериментального дослідження у порівнянні з контрольними показниками, статистично достовірно при $p < 0,05$,

середня кількість шарів епітеліоцитів навпаки зменшувалась у 1,29 рази, і у порівнянні з попереднім терміном (4 тиждень) експериментального дослідження цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, теж зменшувався у 1,41 рази. Після 12 тижня експерименту вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контролем теж зменшувався у 1,13 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,16 рази. Така ж тенденція простежувалась і після 16 тижня експериментального дослідження і показник середньої кількості шарів епітеліоцитів у шипуватому шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен мав аналогічну тенденцію до зниження та статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з групою контролю був меншим у 1,06 рази, а у порівнянні з попереднім терміном спостережень збільшувався у 1,08 рази (рис. 5. 5).

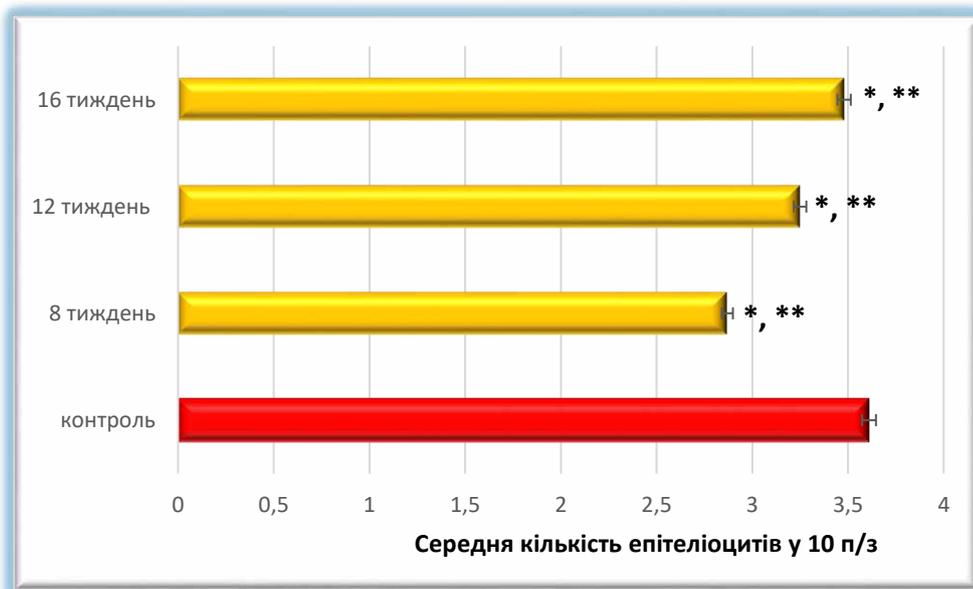


Рисунок 5. 5 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості шарів епітеліоцитів у шипуватому шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

У шипуватому шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен нами морфометрично визначено, що після 8 тижня експериментального дослідження

у порівнянні з контрольними показниками, статистично достовірно при $p < 0,05$, середня кількість шарів епітеліоцитів несуттєво збільшувалась у 1,03 рази, і у порівнянні з попереднім терміном (4 тижень) експериментального дослідження цей показник, статистично достовірно при $p < 0,05$, теж зменшувався у 1,05 рази. Після 12 тижня експерименту вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контролем теж збільшувався у 1,04 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$, несуттєво зменшувався у 1,16 рази. Після 16 тижня експериментального дослідження показник середньої кількості шарів епітеліоцитів у базальному шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен мав тенденцію до зниження та статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з групою контролю був меншим у 1,04 рази, і у порівнянні з попереднім терміном спостережень був меншим у 1,03 рази (рис. 5. 6).

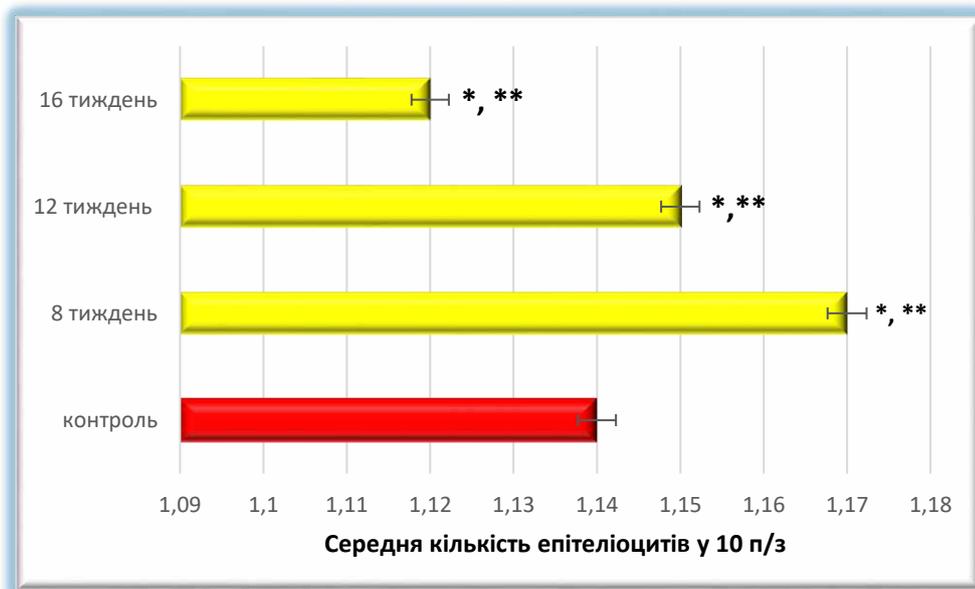
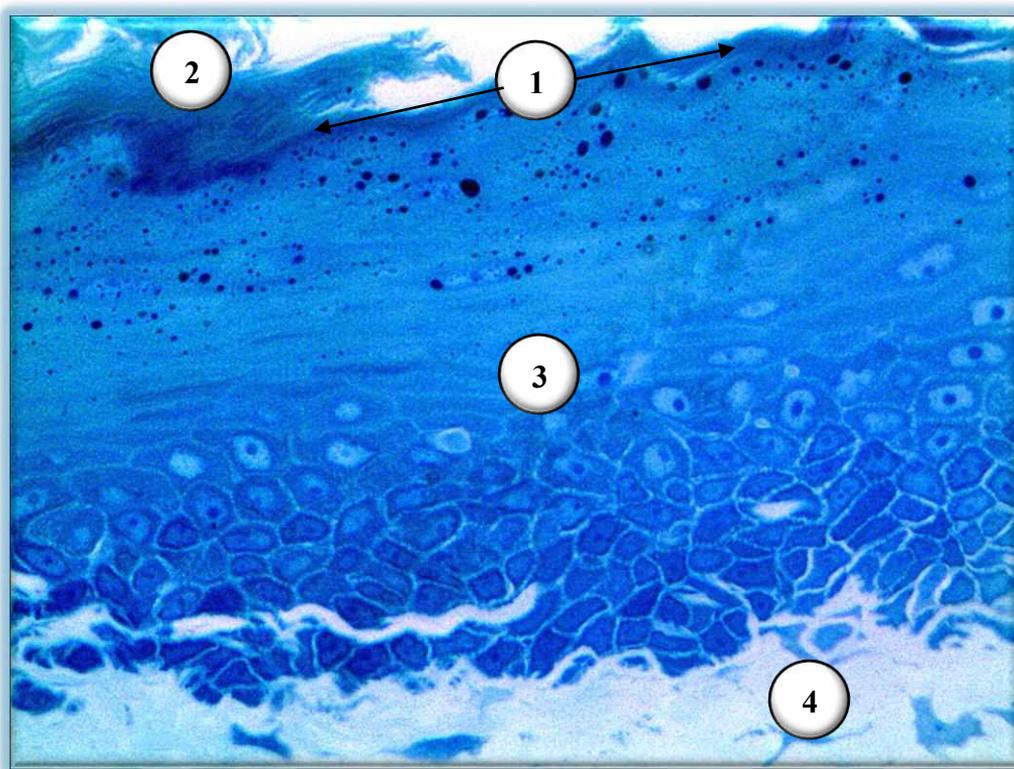


Рисунок 5. 6 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості шарів епітеліоцитів у базальному шарі слизової оболонки прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Враховуючи, що базальний шар слизової оболонки прикріпленої частини ясен є камбіальним, і забезпечує відновлення епітеліоцитів вище розташованих

шипуватого, зернистого і рогового шарів, слід відзначити, що після проведеного морфометричного дослідження можливо стверджувати, що компенсаторний ресурс на розвиток регенераторних процесів після токсичної дії комплексу ХХД у слизовій оболонці прикріпленої частини ясен вичерпується після 8 тижня експериментального дослідження.

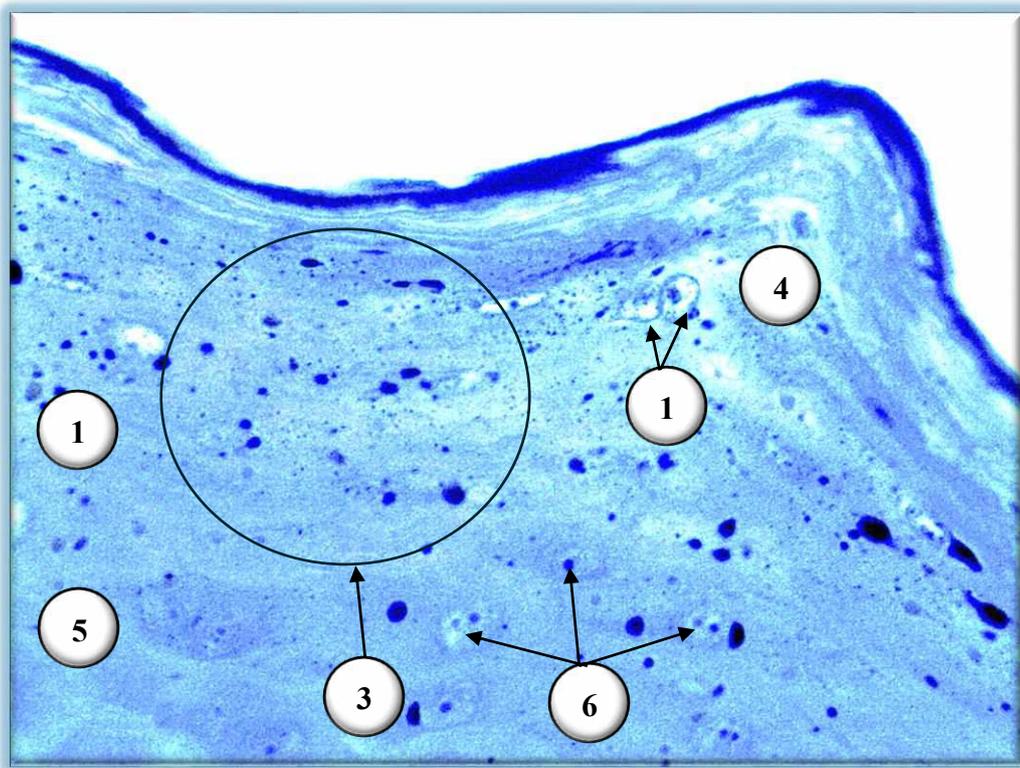
На світлооптичному рівні, після 8 тижня експерименту, нами встановлено, що роговий шар слизової оболонки ясен визначався з ознаками дегенеративних змін, які проявлялись повним відлущуванням епітеліоцитів від зернистого шару, що порушувало цілісність слизової оболонки в цілому. Сам роговий шар візуалізувався у вигляді базofilної смужки, що свідчить про розвиток паракератозу з подальшою деструкцією рогового шару і формуванням значної кількості рогових лусочок (рис. 5. 7).



Умовні позначки: 1 – базofilний роговий шар; 2 – відокремлені рогові лусочки; 3 – слизова оболонка; 4 – сполучнотканинна основа.

Рисунок 5. 7 – Деструктивні зміни рогового шару ясен білого лабораторного щура після 8 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

У зернистому шарі слизової оболонки на гістологічних препаратах нами візуалізовано, що ядра зернистих епітеліоцитів втрачали свої контури - лише поодинокі мали округлу, нормоподібну форму і контрастували на тлі зернистого шару. Також слід відмітити деструктивні зміни плазмолем зернистих епітеліоцитів, які не контрастували з мікрооточенням, а візуалізувались суцільним пластом, який на окремих ділянках мав ознаки розшарування. Слід зазначити, що на гістологічних препаратах, визначалась значна кількість базофільних гранул кератогіаліну, що на нашу думку пов'язано з розвитком процесів паракератозу (рис. 5. 8).

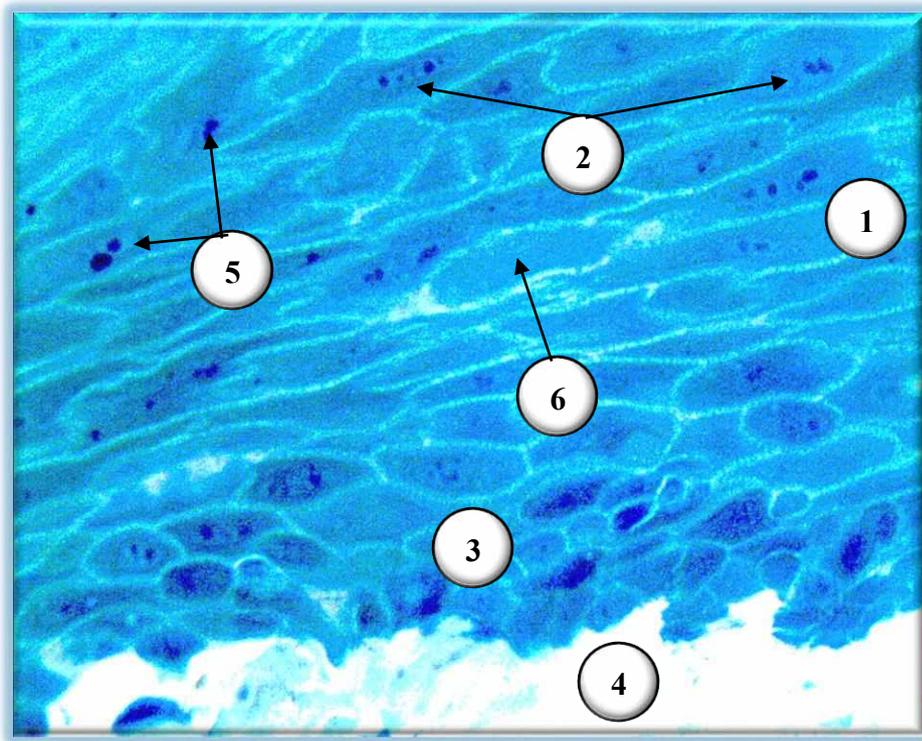


Умовні позначки: 1 – слизова оболонка прикріпленої частини ясен; 2 – нормоподібні ядра зернистих епітеліоцитів; 3 – базофільні кератогіалінові включення; 4 – ділянка розшарування зернистого шару слизової оболонки ясен; 5 – шипуватий шар; 6 – ядра шипуватих епітеліоцитів.

Рисунок 5. 8 – Мікроскопічна будова альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 8 тижня експерименту з накопиченням базофільних кератогіалінових гранул. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення:

толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

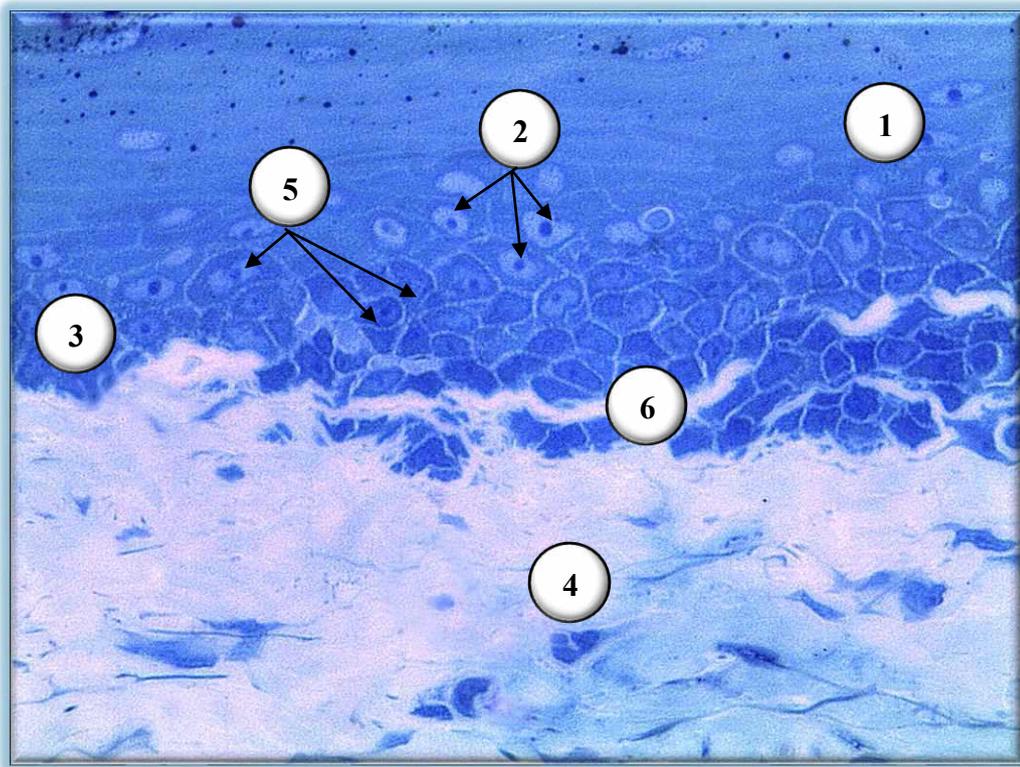
У шипуватому шарі, після 8 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД нами визначено, що шипуваті епітеліоцити зберігали свої плазмолемні контури, а серед них візуалізувались поодинокі епітеліоцити з фігурами мітозу, а деякі з ознаками перичелюлярного набряку. Шипуваті епітеліоцити розташовувались тісно притиснутими один до одного у вигляді суцільного пласту, що створювало безперервний непроникний бар'єр у зв'язку з руйнуванням і дегенеративними змінами у роговому і зернистому шарах. Такі зміни у шипуватому шарі свідчать на користь розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на контактну і на системну ушкоджувальну дію комплексу ХХД і, на нашу думку, після вищезначеного терміну такі зміни слід вважати як оборотні ушкодження (рис. 5. 9).



Умовні позначки: 1 – шипуватий шар; 2 – шипуваті епітеліоцити з фігурами мітозу; 3 – базальний шар; 4 – сполучнотканинна основа; 5 – ядра шипуватих епітеліоцитів; 6 – шипуваті епітеліоцити з перичелюлярним набряком.

Рисунок 5. 9 – Мікроскопічна будова альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 8 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

Після 8 тижня експериментального дослідження, на світлооптичному рівні, нами визначено, що у базальному шарі слизової оболонки ясен відбувається його розшарування і окремі базальні епітеліоцити відокремлюються від суцільного пласту. Серед останніх візуалізуються як епітеліоцити з базофільними ядрами, так і з оксифільним, що свідчить про активне їх функціонування (рис. 5. 10).



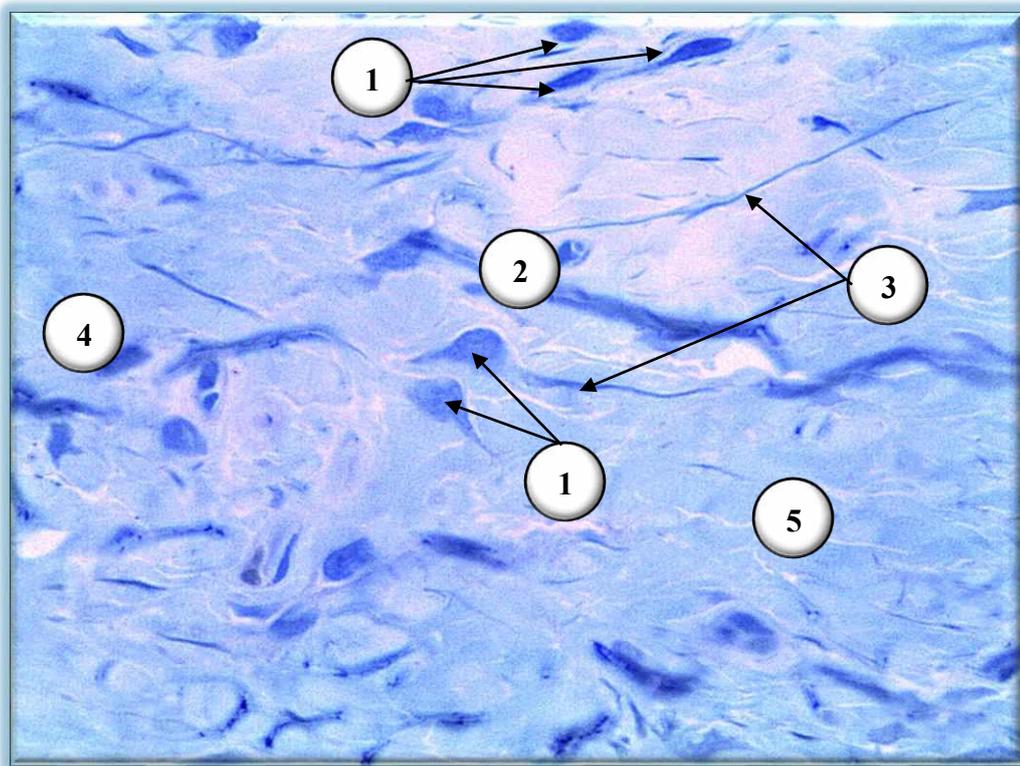
Умовні позначки: 1 – шипуватий шар; 2 – оксифільні базальні епітеліоцити; 3 – базальний шар; 4 – сполучнотканинна основа; 5 – базофільні базальні епітеліоцити; 6 – ділянки розшарування базального шару.

Рисунок 5. 10 – Мікроскопічна будова альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 8 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

Після 8 тижня експериментального дослідження, паралельно з розвитком компенсаторно-приспосувальних реакцій у слизовій оболонці альвеолярної частини ясен у зв'язку з тривалою дією комплексу ХХД, нами на

світлооптичному рівні встановлені і процеси ремоделювання сполучнотканинної основи ясен.

Так, на гістологічних препаратах чітко візуалізуються процеси посиленої перебудови волокнистого компонента сполучнотканинної основи, що проявляється активним функціонування фібробластів, як клітинних структур, що напряду відповідають за регенерацію волокон, а їх середня кількість у порівнянні з групою контролю значно вища на цей період експериментального дослідження. Серед волокнистого компонента чітко візуалізуються як пучки колагенових волокон, так і тонкі молоді волокна, що свідчить про процеси колагеногенезу (рис. 5. 11).



Умовні позначки: 1 – фібробласти; 2 – пучки колагенових волокон; 3 – молоді колагенові волокна; 4 – сполучнотканинна основа; 5 – сполучнотканинний матрикс.

Рисунок 5. 11 – Ремоделювання волокнистого компонента сполучнотканинної основи альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 8 тижня експерименту. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій.

Зб.: ок.:10; об.:40.

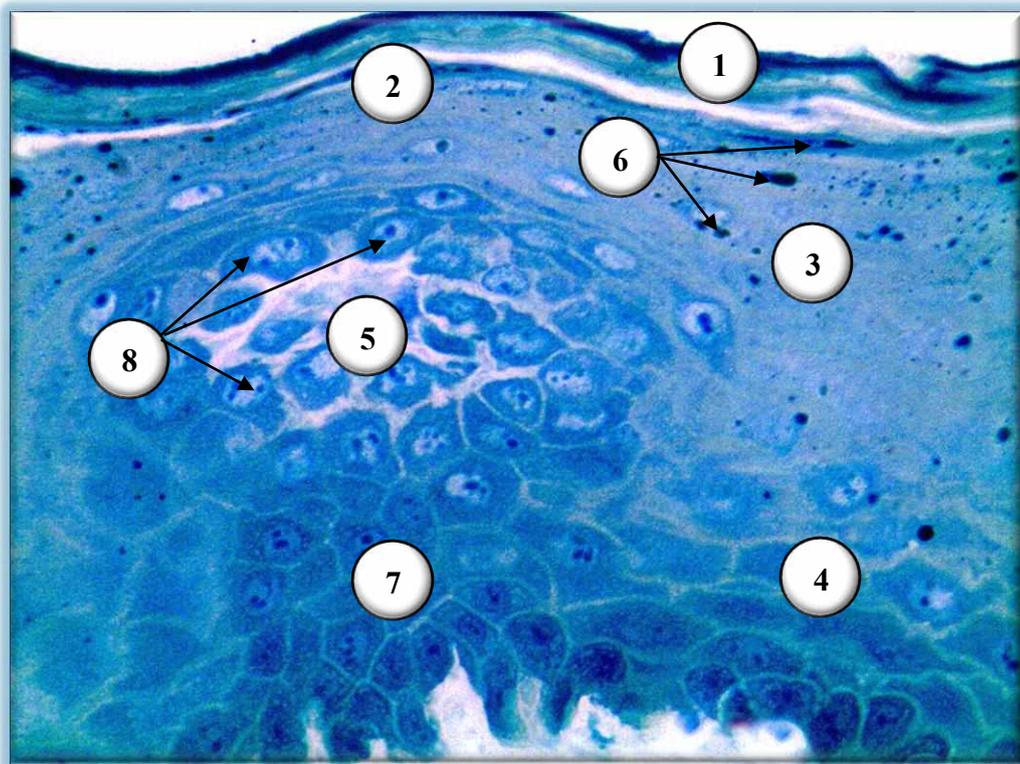
Після 12 тижня експериментального дослідження, нами встановлено, що у прикріпленій частині ясен відбуваються значні процеси ремоделювання структурних компонентів, котрі носять характер часткового необоротного ушкодження клітинних структур. На світлооптичному рівні нами визначено, що деструктивних змін зазнають усі: роговий, зернистий шипуватий і базальний шари слизової оболонки альвеолярної частини ясен піддослідних тварин. Роговий шар візуалізувався у вигляді базофільної смужки з пошкодженою цілісністю, що унеможливило виконання останнім бар'єрної функції і в подальшому слугувало воротами для інфекційної, бактеріальної флори та безперешкодного надходженню тих самих токсичних речовин, якій містить комплекс ХХД у нижчі розташовані шари слизової оболонки ясен (рис. 5. 12).

Зернистий шар, після 12 тижня експериментального дослідження візуалізувався, як тонкий пласт зернистих епітеліоцитів, які не мали чітко оконтурованої плазмолемі. Слід зазначити, що лише поодинокі епітеліоцити мали у своєму складі ядра, але вони зазнавали компресійного стискання і цитотопографічно розташовувались у поверхневих відділах епітеліального пласту. Але слід зауважити, що сам епітеліальний пласт був відокремлений від рогового шару слизової оболонки ясен (рис. 5.12).

Найбільш суттєвих змін зазнавав шипуватий шар слизової оболонки. По-перше, в цьому шарі візуалізувалась велика кількість базофільних кератогіалінових гранул, що свідчить про дезорганізацію і зниження фізіологічної ролі самого шару і його структурних компонентів. По-друге, слід відмітити, що самі шипуваті епітеліоцити теж не мали чітко оконтурованої плазмолемі, клітинні межі виглядали розмитими на тлі самого пласту, а їх ядра візуалізувались поодинокі, що свідчить на користь розвитку необоротного ушкодження клітинних структур шипуватого шару слизової оболонки ясен(рис. 5. 12).

Особливої уваги заслуговує визначення патоморфологічних змін у базальному шарі слизової оболонки ясен на вищезначений термін експериментального дослідження. На серії гістологічних препаратів

визначалось прогресивне розростання базальних епітеліоцитів і випинання їх у вище розташовані шари слизової оболонки у вигляді епітеліальних конгломератів, навколо яких починала формуватися сполучнотканинна капсула. Самі новоутворення мали округлу форму і складались з оксифільних епітеліоцитів, які знаходились на різних стадіях мітотичного поділу. У середині таких новоутворених конгломерацій візуалізувались порожнини, які були заповнені світлооптичним матриксом. Самі новоутворення розташовувались на своєрідній ніжці утвореній з базофільних базальних епітеліоцитів. (рис. 5. 12).

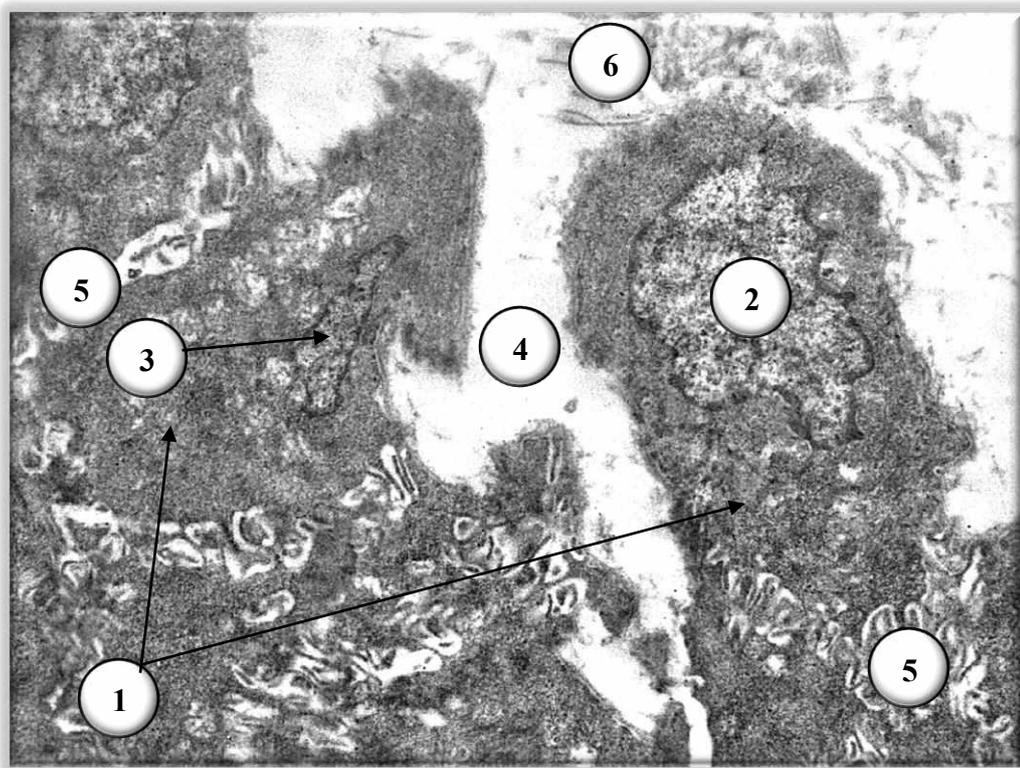


Умовні позначки: 1 – роговий шар; 2 – зернистий шар; 3 – шипуватий шар; 4 – базальний шар; 5 – епітеліальне новоутворення; 6 – базофільні кератогіалінові гранули; 7 – відвідна «ніжка» з базофільних епітеліоцитів; 8 – оксифільні базальні епітеліоцити.

Рисунок 5. 12 – Патоморфологічна перебудова слизової оболонки альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 12 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій.

Зб.: ок.:10; об.:40.

На ультрамікроскопічному рівні, після 12 тижня експериментального дослідження, нами підтверджуються дані отримані під час вивчення та аналізу гістологічних препаратів на світлооптичному рівні. Так, поверхневі епітеліоцити рогового шару візуалізувались з редукованими або пікнотично зміненими ядрами. Десмосомальні контакти, за допомогою яких епітеліоцити прикріплювались один до одного, мали ознаки деструкції, що у свою чергу порушувало міжклітинні взаємодії. Слід відмітити, що між епітеліоцитами, на вивчених нами електроннограмах, утворювались глибокі проміжки, що у свою чергу порушувало цілісність рогового шару (рис. 5. 13).



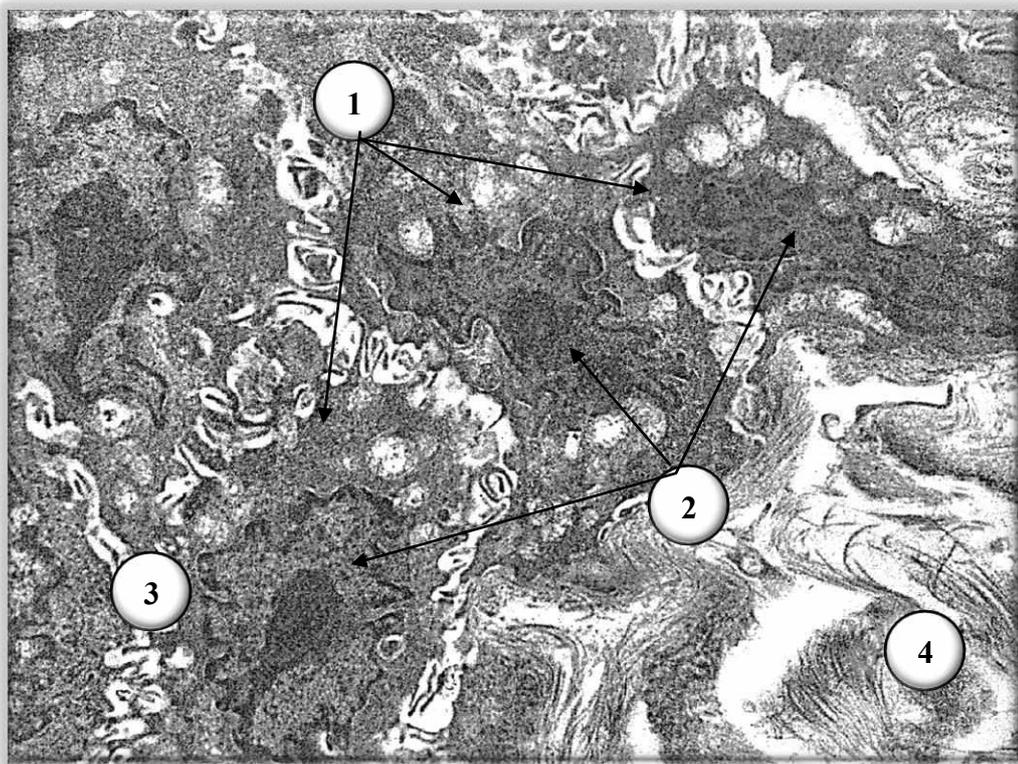
Умовні позначки: 1 – епітеліоцити рогового шару; 2 – пікнотичне ядро епітеліоциту; 3 – ядро епітеліоциту з ознаками редукції; 4 – розширина рогового шару; 5 – дегенеративно змінені міжклітинні десмосомальні контакти; 6 – залишки рогових лусочок.

Рисунок 5. 13 – Ультраструктура новоутворення в слизовій оболонці прикріпленої частини ясен після 12 тижня експериментального дослідження.

Електроннограма. Збільшення: 12000.

При ультрамікроскопічному дослідженні новоутвореного конгломерату з базальних епітеліоцитів, які проникали у шипуватий шар слизової оболонки ясен, на вище означений термін експериментального дослідження, нами встановлено, що епітеліоцити мали осмієфільне, неправильної форми ядро з чисельними виростами у цитоплазмі.

Міжклітинні десмосомальні контакти між епітеліоцитами мали дегенеративні зміни у наслідок чого міжклітинна взаємодія порушувалась. Звертало на себе увагу, що в цитоплазмі цих епітеліоцитів визначалась вакуолізація цитоплазми, що свідчить про дегенеративні процеси, які можуть призводити до канцерогенних перетворювань (рис. 5. 14).

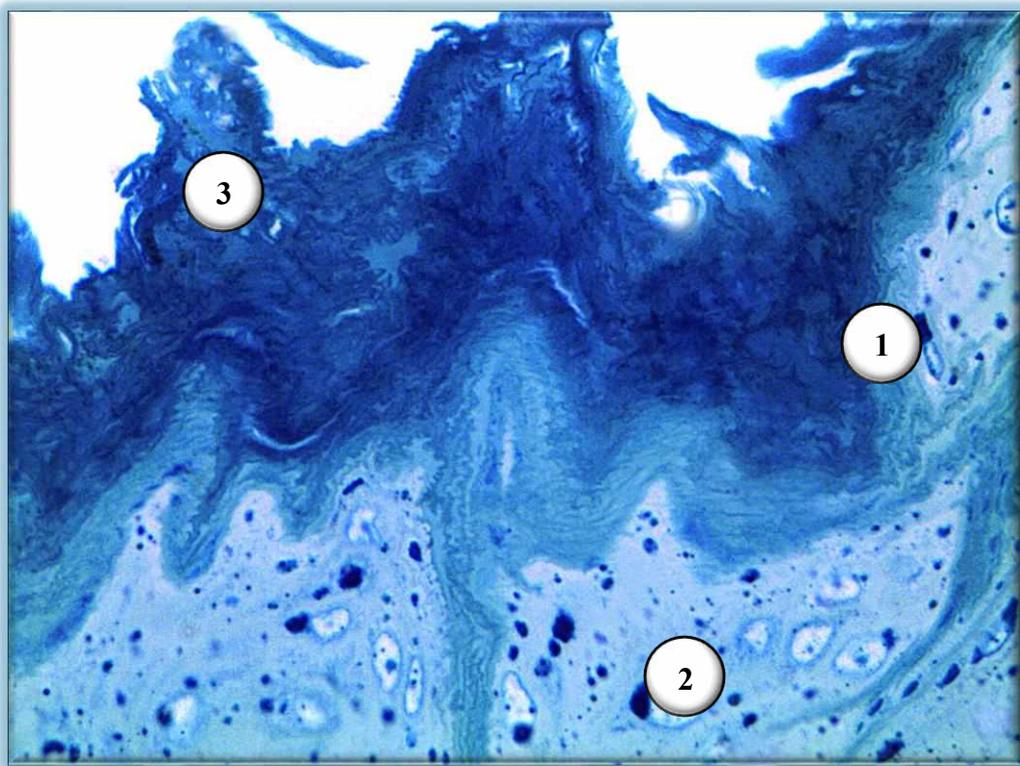


Умовні позначки: 1 – епітеліоцити новоутвореного конгломерату; 2 – дистрофічно змінені ядра епітеліоцитів; 3 – дегенеративно змінені міжклітинні десмосомальні контакти; 4 – вміст порожнини новоутворення; 5 – осмієфільне ядро епітеліоцита.

Рисунок 5. 14 – Ультраструктура новоутворення в слизовій оболонці прикріпленої частини ясен після 12 тижня експериментального дослідження.

Електроннограма. Збільшення: 12000.

Після 16 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД нами на світлооптичному рівні визначено, що патоморфологічні зміни структурних компонентів у прикріпленій частині ясен продовжували набувати подальших морфо-дегенеративних змін. Так, на гістологічних препаратах визначалась повна дезорганізація структурних компонентів рогового шару. Рогові лусочки, які на препаратах групи контролю рівномірно розташовувались на його поверхні, в цій експериментальній групі хаотично, не відокремлюючись від пласти, накопичувались на його поверхні. Слід зауважити, що під несучільною базофільною пластинкою рогового шару утворювався волокнистий оксифільний шар, який створював інвагінації у зернистий епітеліальний пласт, таким чином руйнуючи цілісність останнього. (рис. 5. 15).



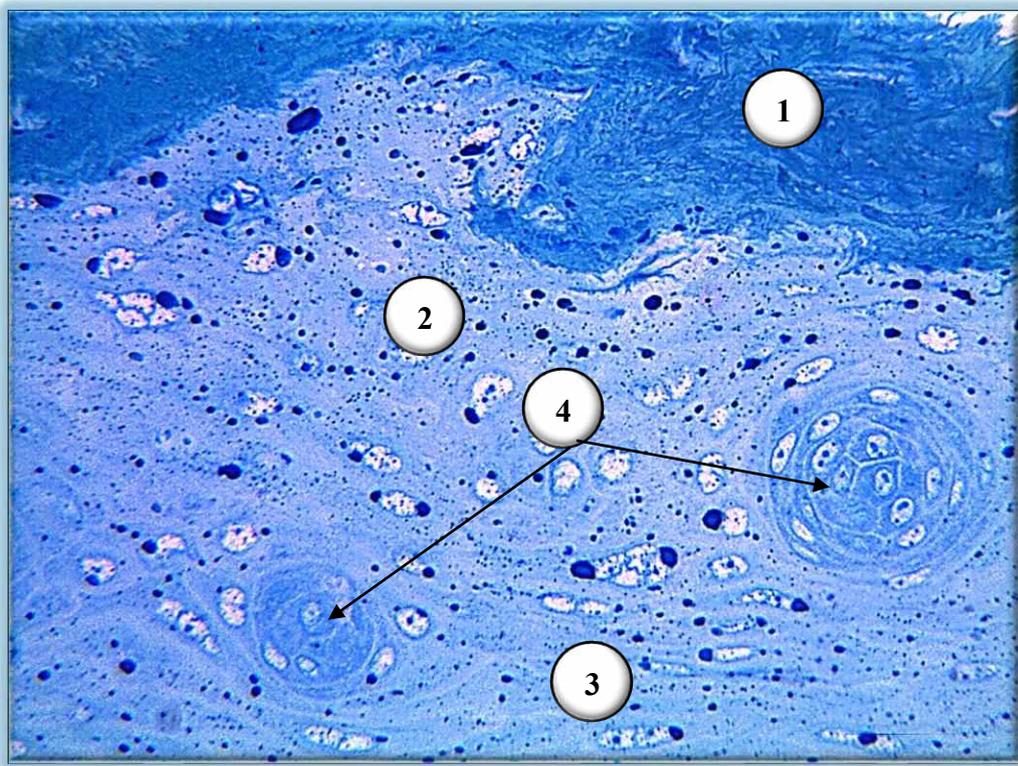
Умовні позначки: 1 – роговий шар; 2 – зернистий шар; 3 – хаотичний дезорганізаційний характер поверхневого відділу рогового шару.

Рисунок 5. 15 – Патоморфологічна перебудова поверхневої частини слизової оболонки альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 16 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

У більш глибоких шарах слизової оболонки нами визначені радіально закручені з епітеліальні новоутворення, які не мали, як на попередньому терміні експериментального дослідження, порожнини і слід зауважити, що таких новоутворень візуалізувалось більше на одиницю площі.

Звертає на себе увагу хаотичне цитотопографічне розташування епітеліоцитів зернистого і шипуватого шарів серед яких візуалізувалась велика кількість базофільних гранул кератогіаліну. Плазмолема цих епітеліоцитів не мала чітких контурів, а їх ядра мали поліморфну форму, від округлих до овально-видовжених, що свідчить про їх дезорганізаційний і патологічний стан(рис. 5. 16).

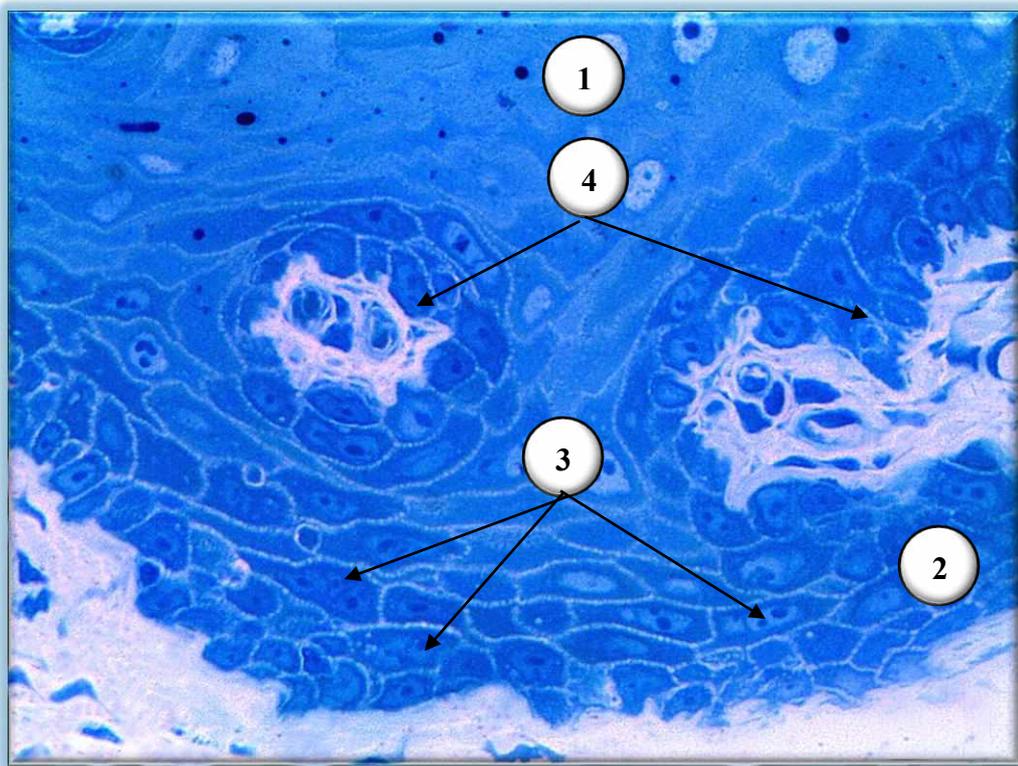


Умовні позначки: 1 – дегенеративно змінений роговий шар; 2 – зернистий шар; 3 – шипуватий шар; 4 – епітеліальні новоутворення.

Рисунок 5. 16 – Патоморфологічна перебудова зернистого і шипуватого шарів слизової оболонки альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 16 тижня експериментального дослідження.

Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10;
об.:20.

При аналізі гістологічних препаратів, після 16 тижня експериментального дослідження у базальному шарі слизової оболонки ясен нами визначені аналогічні більш поверхневим шарам епітеліальні новоутворення. Слід зауважити, що якщо у поверхневих шарах ці епітеліальні новоутворення мали радіально-щільну структуру, то у базальному шарі вони мали порожнини. Епітеліоцити, які були орієнтовані в середину порожнини, мали нерівні контури і відлущувались в середину. Епітеліоцити, які утворювали базальний шар візуалізувались як базофільні, так і оксифільні, і основна їх частина знаходилась на різних стадіях мітотичного поділу, що було нехарактерним у порівнянні з гістологічними препаратами групи контролю, де незначна кількість епітеліоцитів була з фігурами мітозу (рис. 5. 17).



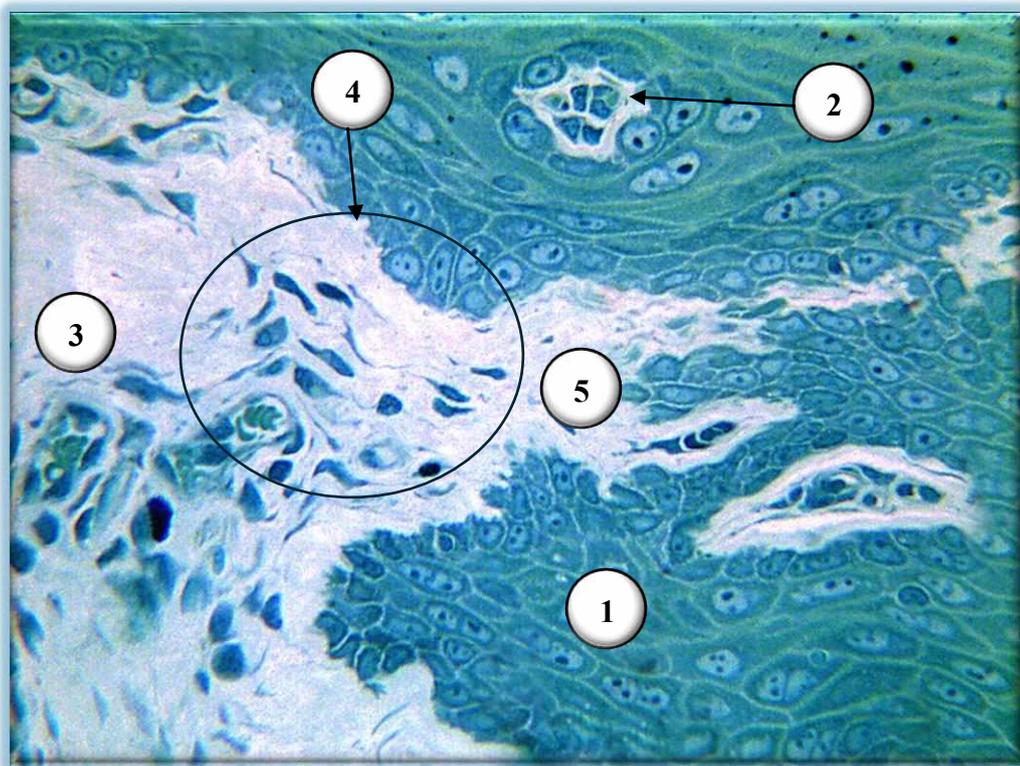
Умовні позначки: 1 – шипуватий шар; 2 – базальний шар; 3 – базальні епітеліоцити з фігурами мітозу; 4 – порожнисті епітеліальні новоутворення.

Рисунок 5. 17 – Патоморфологічна перебудова шипуватого і базального шарів слизової оболонки альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 16 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

У сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен, на вищезначений термін експериментального дослідження, на світлооптичному рівні нами визначено, що волокнистий компонент сполучної тканини має ознаки повної дезорганізації з хаотичним розподілом колагенових і ретикулярних волокон.

Серед волокнистого компонента візуалізувалась велика кількість (у порівнянні з гістологічними препаратами групи контролю) фібробластів, які, на нашу думку, включались у відновлювальні реакції направлені на збереження структурної організації сполучнотканинної основи прикріпленої частини ясен після тривалого введення лабораторним тваринам комплексу ХХД (рис. 5. 18).



Умовні позначки: 1 – базальний шар; 2 – порожнисті епітеліальні новоутворення; 3 – сполучнотканинна основа ясен; 4 – група фібробластів; 5 – волокнистий компонент сполучнотканинної основи.

Рисунок 5. 18 – Ремодельовання сполучнотканинного компонента слизової оболонки альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 16 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий епоксидний зріз.

Забарвлення: метиленовий синій. Зб.: ок.:10; об.:20.

Паралельно з цим нами визначені зміни в сполучнотканинній основі ясен представництва імуннокомпетентних клітин на пізніх термінах експериментального дослідження, що свідчить про розвиток активних вогнищ запального процесу та знешкодження наслідків токсичного впливу комплексу ХХД.

Серед представництва імуннокомпетентних клітин нами морфометрично визначено і статистично проаналізовано динаміка змін середньої кількості макрофагів, лімфоцитів, плазмоцитів і мастоцитів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Зміни середньої кількості макрофагів вказувала на їх динамічне зростання в залежності від термінів експериментального дослідження. Так після 8 тижня експерименту у порівнянні з контрольними показниками середня кількість макрофагів була дещо більшою у 1,04 рази, але статистичний аналіз вказує що цей показник знаходився у межах статистичної помилки при $p < 0,05$. У порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження показник середньої кількості макрофагів навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,06 рази.

Після 12 тижня експерименту вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю збільшувався у 1,21 рази і у порівнянні з попереднім терміном теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,15 рази.

Після 16 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД показник середньої кількості макрофагів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен у порівнянні з контрольними показниками, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,34 рази і у порівнянні з попереднім терміном спостереження цей показник теж збільшувався у 1,13 рази.

Виявлена динаміка кількісних змін макрофагів відображає поетапну активацію місцевих імунних реакцій у відповідь на хронічний токсичний вплив. Початкові коливання показника, що частково перебували в межах статистичної похибки, змінюються достовірним зростанням чисельності макрофагів на 12-му

та 16-му тижнях експерименту, як порівняно з контролем, так і з попередніми термінами спостереження. Зростання представництва макрофагів у пізні терміни експерименту вказує на формування активних вогнищ хронічного запального процесу та посилення механізмів фагоцитозу й детоксикації. Це підтверджує провідну роль макрофагальної ланки в реалізації компенсаторно-приспосувальних та захисних реакцій тканин ясен за умов тривалого впливу комплексу ХХД і свідчить про напруження місцевого імунного гомеостазу з тенденцією до його хронізації (рис. 5. 19).

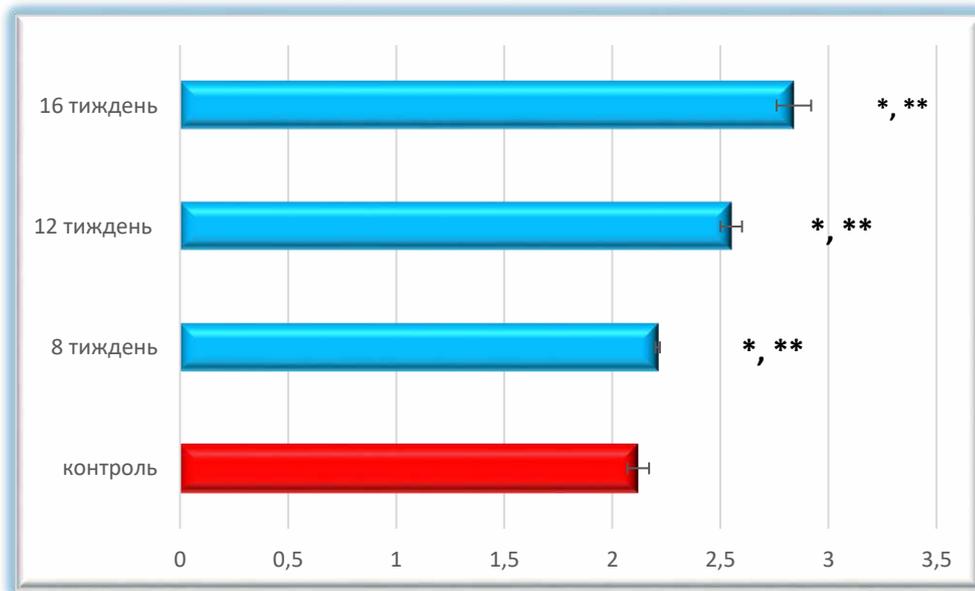


Рисунок 5. 19 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості макрофагів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

При аналізі динаміки морфометричних змін середньої кількості лімфоцитів у сполучнотканинній основі ясен нами визначено, що після 8 тижня експерименту у порівнянні з контрольними показниками середня кількість лімфоцитів була дещо більшою у 1,04 рази, але статистичний аналіз вказує що цей показник знаходився у межах статистичної помилки при $p < 0,05$. У порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження показник середньої кількості лімфоцитів навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$

зменшувався у 1,17 рази. Після 12 тижня експерименту вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю збільшувався у 1,38 рази і у порівнянні з попереднім терміном теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,28 рази.

Після 16 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХД показник середньої кількості лімфоцитів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен у порівнянні з контрольними показниками, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 2,04 рази і у порівнянні з попереднім терміном спостереження цей показник теж збільшувався у 1,53 рази (рис. 5. 20).

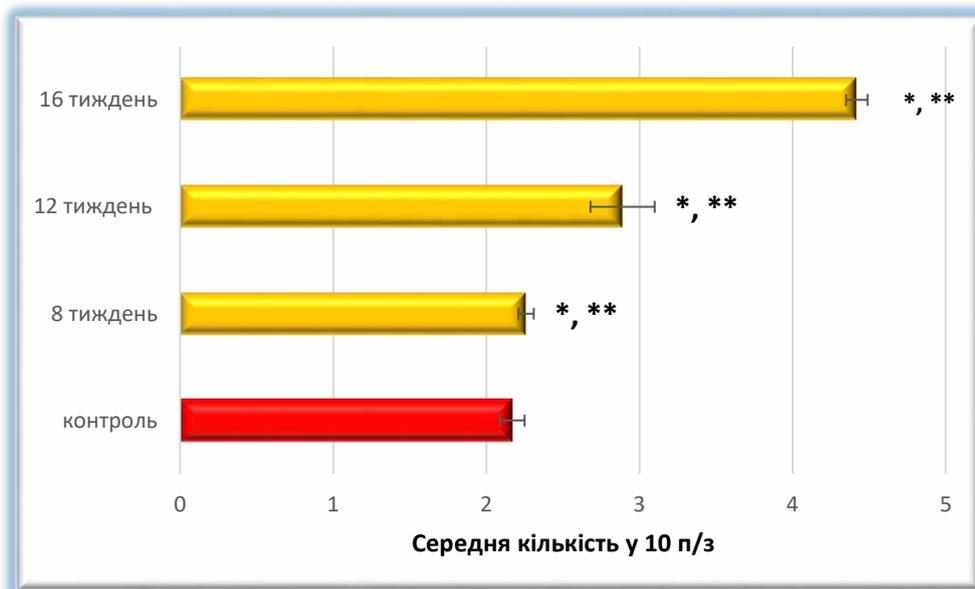


Рисунок 5. 20 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості лімфоцитів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Така динаміка свідчить про активацію специфічних імунних механізмів, формування хронічного запального процесу та посилення клітинної імунної відповіді у тканинах ясен. Значне накопичення лімфоцитів у пізні терміни експерименту вказує на напруження місцевого імунного гомеостазу та

підтверджує участь лімфоцитарної інфільтрації у патогенезі ушкоджень пародонтальних тканин за умов тривалого токсичного впливу комплексу ХХД.

При аналізі динаміки морфометричних змін середньої кількості плазмоцитів у сполучнотканинній основі ясен нами визначено, що після 8 тижня експерименту у порівнянні з контрольними показниками середня кількість плазмоцитів статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувалась у 2,34 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження показник середньої кількості плазмоцитів теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,32 рази. Після 12 тижня експерименту вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю значно збільшувався у 3,09 рази і у порівнянні з попереднім терміном теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,31 рази. Після 16 тижня експерименту показник середньої кількості плазмоцитів у порівнянні з контрольними показниками, статистично достовірно при $p < 0,05$, значно збільшувався у 3,57 рази і у порівнянні з попереднім терміном спостереження цей показник теж збільшувався у 1,16 рази (рис 5. 21).

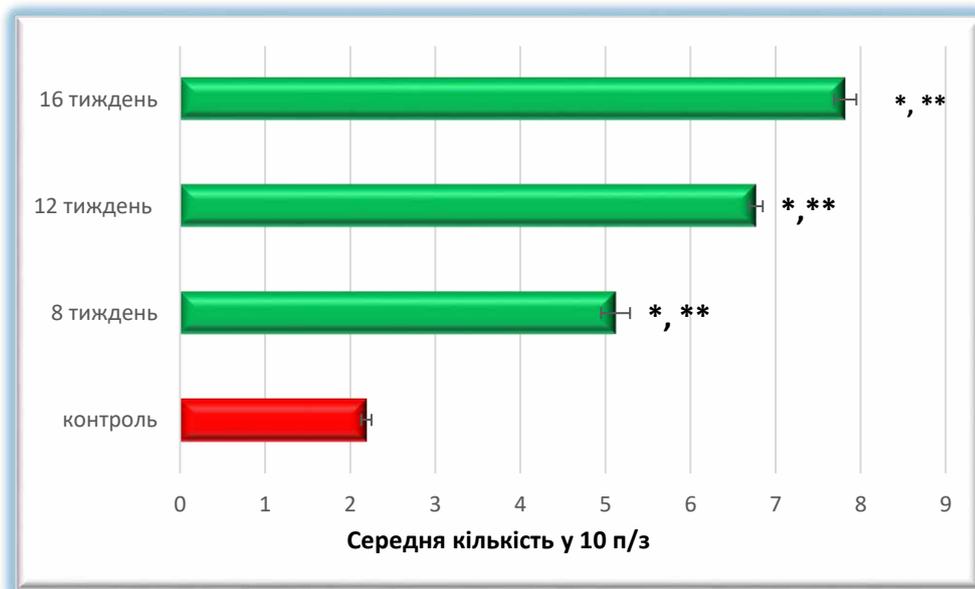


Рисунок 5. 21 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості плазмоцитів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Значне накопичення плазмоцитів у пізні терміни експерименту свідчить про тривалу антигенну стимуляцію тканин ясен та напруження місцевого імунного гомеостазу.

Така динаміка може розглядатися як морфологічний маркер стійкого хронічного запалення з переважанням імунозапальних реакцій, які супроводжуються підвищеним синтезом імуноглобулінів. Отже, виявлені зміни середньої кількості плазмоцитів підтверджують провідну роль гуморальної імунної відповіді у патогенезі уражень тканин ясен за умов тривалого впливу комплексу ХХД.

При аналізі динаміки морфометричних змін середньої кількості мастоцитів у сполучнотканинній основі ясен нами визначено, що після 8 тижня експерименту у порівнянні з контрольними показниками середня кількість мастоцитів статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувалась у 1,07 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження показник середньої кількості мастоцитів теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,08 рази.

Після 12 тижня експерименту вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю значно збільшувався у 2,34 рази і у порівнянні з попереднім терміном теж статистично достовірно при $p < 0,05$ теж збільшувався у 2,18 рази.

Після 16 тижня ведення експерименту показник середньої кількості плазмоцитів у порівнянні з контрольними показниками, статистично достовірно при $p < 0,05$, значно збільшувався у 2,47 рази і у порівнянні з попереднім терміном спостереження цей показник теж збільшувався у 1,06 рази.

Така зміна середньої кількості мастоцитів у сполучнотканинній основі альвеолярної частини ясен лабораторних тварин при тривалому введенні комплексу хімічних харчових добавок свідчить про імунні та запальні реакції у тканинах пародонту.

Також такі зміни свідчать про підсилення імунного реагування, а саме вказує, що структурні компоненти ясен тканина реагують на комплекс ХХД, як

на подразник. Паралельно з цим ми можемо стверджувати про активацію судинної та місцевої імунної системи ясен, тому що мастоцити сприяють посиленому проникненню інших імуннокомпетентних клітин (рис. 5. 22).

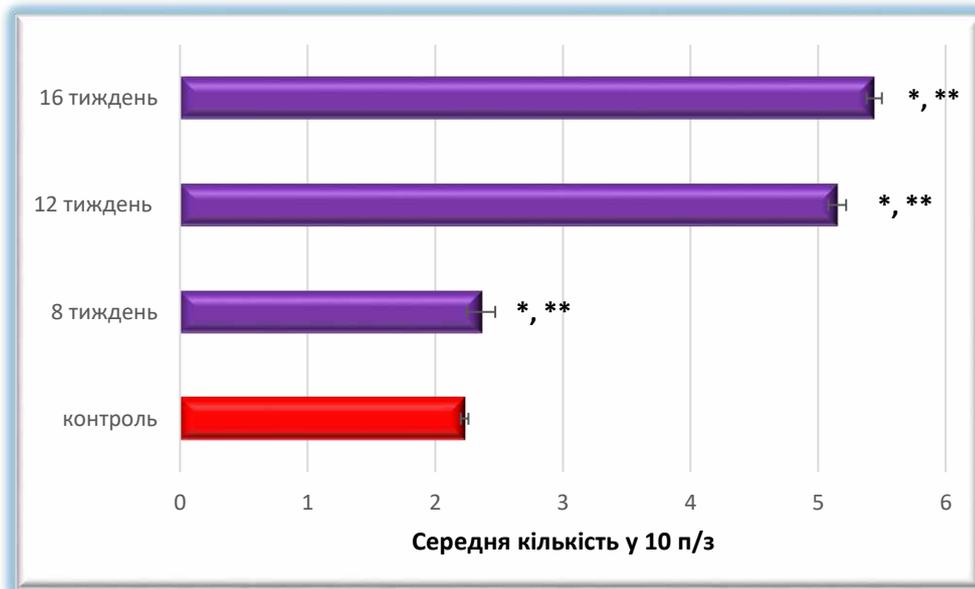


Рисунок 5. 22 – Морфометрична характеристика змін середньої кількості мастоцитів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

5. 2 Реакція елементів гемомікроциркуляторного русла ясен білих щурів на введення комплексу хімічних харчових добавок на пізніх термінах експериментального дослідження

При морфометричному і статистичному аналізі, вивченні гістологічних препаратів і електронограм на світлооптичному і електронномікроскопічному рівнях нами визначено, що на пізніх термінах експериментального дослідження спостерігались судинні та позасудинні розлади мікроциркуляції з явищами неоангіогенезу.

Артеріоли, як резистивна ланка ГМЦР, проаналізувавши зміни середнього показника загального діаметру артеріол, після 8 тижня експериментального дослідження у порівнянні з контрольними показниками не мала статистично достовірної при $p < 0,05$ різниці і знаходилась у межах статистичною помилки. У порівнянні з попереднім терміном (після 4 тижня) експериментального дослідження вищезначений показник дещо зменшувався, але статистично достовірної різниці при $p < 0,05$ не визначалось і цей показник теж знаходився у межах статистичною помилки.

Після 12 тижня експериментального дослідження відбувались вазодилатаційні процеси, що підтверджується даними морфометричного дослідження і статистичного аналізу. Визначено, що середній показник загального діаметру артеріол у порівнянні з контрольними показниками статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,09 рази. У порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження вищезначений показник теж статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,11 рази, що свідчить про часткове відновлення кровозабезпечення після вазоконстрикційних процесів на попередніх термінах експерименту.

Після 16 тижня експериментального дослідження продовжували відбуватись вазодилатаційні процеси. Так, у порівнянні з контрольними показниками середній показник загального діаметру артеріол статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,12 рази, і у порівнянні з попереднім

терміном введення лабораторним тваринам комплексу ХХД теж збільшувався у 1,02 рази, але слід зазначити, що після статистичного аналізу статистично достовірної різниці при $p < 0,05$ не визначено і цей показник знаходився у межах статистичної помилки (рис. 5. 23).

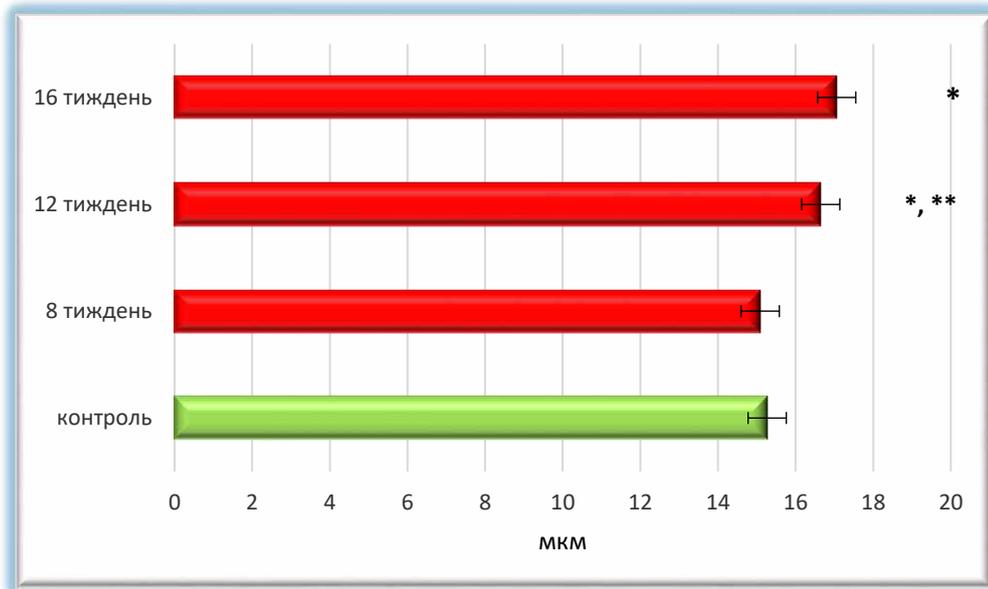
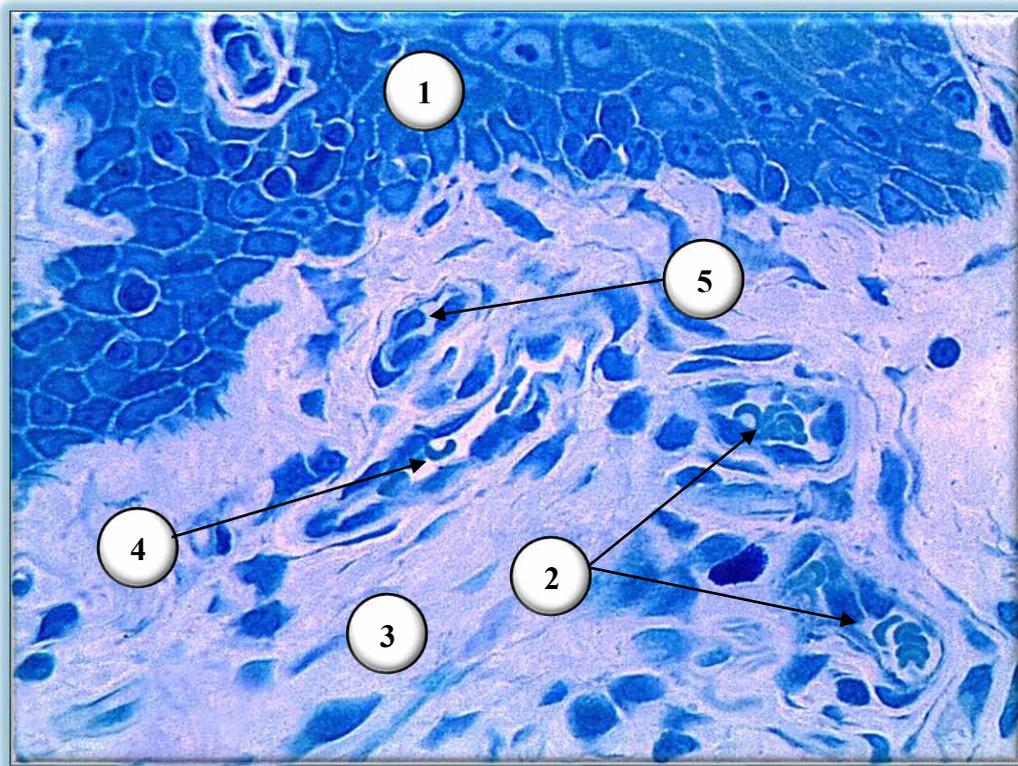


Рисунок 5. 23 – Морфометричні зміни показників загального середнього діаметру артеріол у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Додатково, як і у розділі 4, нами проведено морфометричне дослідження і статистичний аналіз змін середніх показників діаметру просвітів мікросудин і середніх показників товщини мікросудинної стінки артеріол, капілярів і венул, але визначивши, що зміни носили однотиповий і однонаправлений характер, високі кореляційні зв'язки з середніми показниками загального діаметру мікросудин, ми дозволили собі детально не зупинятись, як у попередньому розділі, на деталізованому описі цих процесів.

Особливої уваги заслуговує аналіз гістологічних препаратів після 16 тижня експериментального дослідження тому, що резистивна ланка ГМЦР суттєво реагувала на введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, а реакція артеріол була направлена на посилення кровозабезпечення пародонту у

відповідь на негативну дію хімічних харчових добавок. Так, на світлооптичному рівні, нами визначено, що у сполучнотканинній основі альвеолярної частини ясен артеріоли знаходились у стані вазодилатації, що підтверджено морфометричним дослідженням і розташовувались, в основному під базальним шаром слизової оболонки серед волокнистого компонента сполучнотканинної основи. Але у порівнянні з гістологічними препаратами групи контролю нами визначено, що артеріоли змінювали свою форму з округлої у групі контролю на овально-стиснуту після 16 тижня експерименту. У просвітах артеріол візуалізувались формені елементи крові, але вони характеризувались з ознаками сладж-синдрому, що перешкоджало фізіологічному кровозабезпеченню тканин пародонту (рис. 5. 24).



Умовні позначки: 1 – базальний шар; 2 – артеріоли з сформованим сладж-синдромом; 3 – сполучнотканинна основа ясен; 4 – венула, 5 – капіляр.

Рисунок 5. 24 – Ремодельовання резистивних мікросудин сполучнотканинної основи слизової оболонки альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 16 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:20.

Капіляри, як обмінна ланка ГМЦР, проаналізувавши зміни середнього показника загального діаметру капілярів, після 8 тижня експериментального дослідження у порівнянні з контрольними показниками статистично достовірної при $p < 0,05$ зменшувався у 1,19 рази, що свідчить про вазоконстрикційні процеси, що значно утруднювало кровообмін.

У порівнянні з попереднім терміном (після 4 тижня) експериментального дослідження вищезначений показник теж статистично достовірної при $p < 0,05$ зменшувався у 1,91 рази, що свідчить про розвиток тенденції до вазоконстрикційних розладів мікроциркуляції.

Після 12 тижня експериментального дослідження продовжували відбуватись вазоконстрикційні процеси, що підтверджується даними морфометричного дослідження і статистичного аналізу. Визначено, що середній показник загального діаметру капілярів у порівнянні з контрольними показниками статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,13 рази.

У порівнянні з попереднім терміном експериментального дослідження вищезначений показник навпаки, статистично достовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,06 рази, що свідчить про часткове відновлення кровообміну після різкого звуження мікросудин обмінної ланки на попередніх термінах експерименту.

Після 16 тижня експериментального дослідження продовжували відбуватись вазоконстрикційні процеси, які також були підтверджені даними морфометричного дослідження і статистичного аналізу отриманих результатів. Так, у порівнянні з контрольними показниками, середній показник загального діаметру капілярів статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,07 рази, а у порівнянні з попереднім терміном введення лабораторним тваринам комплексу ХХД навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався у 1,05 рази, але слід зазначити, що середній показник загального діаметру капілярів не досягав аналогічного показника у контрольній групі тварин, що свідчить про стійке порушення фізіологічного кровообміну на кінець експериментального дослідження (рис. 5. 25).

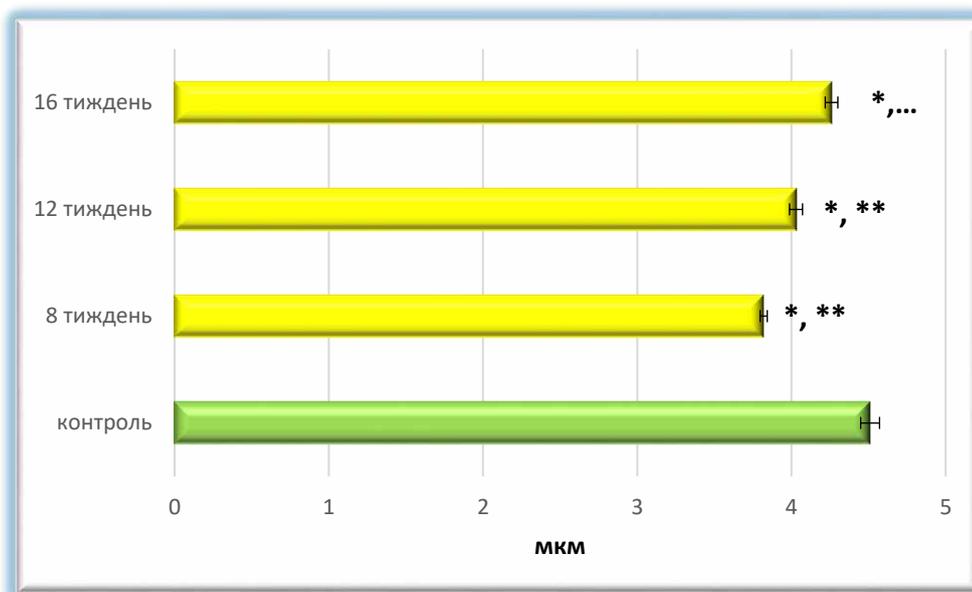
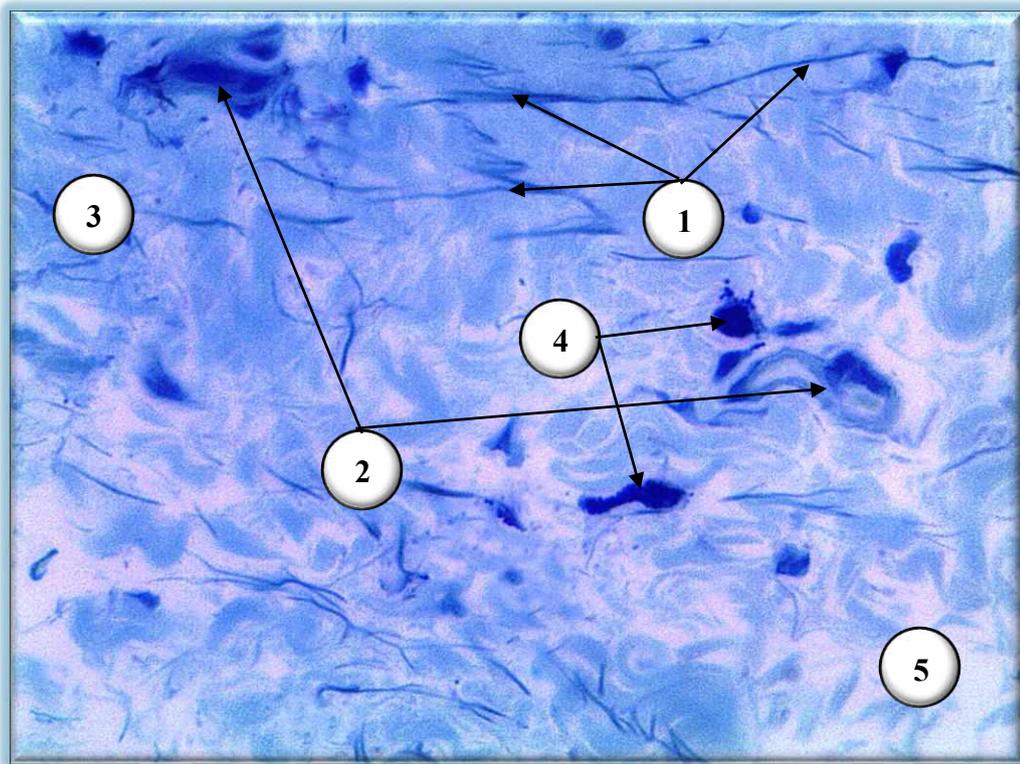


Рисунок 5. 25 – Морфометричні зміни показників загального середнього діаметру капілярів у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Після аналізу гістологічних препаратів, на світлооптичному рівні, нами визначено, що найбільш значущих вазоконстрикційних змін обмінна ланка ГМЦР сполучнотканинної основи альвеолярної частини ясен зазнавала після 8 тижня експериментального дослідження.

Так, після вищезначеного терміну експериментального дослідження, капіляри, у порівнянні з гістологічними препаратами контрольної групи тварин, візуалізувались компресійно стиснутими за рахунок гіпергідратації волокнистого компонента сполучнотканинної основи та неколагенезу. Слід зазначити, що поруч з капілярами, візуалізуються базофільні мастоцити, які знаходились на різних стадіях: одні на стадії накопичення секреторних гранул, а інші на стадії екструзії секреторних гранул, що, на нашу думку, свідчить про безпосередню участь цих клітин у компенсаторному процесі направлено на відновлення кровообміну і таким чином зменшення розвитку вазоконстрикційних процесів за рахунок гепаринових гранул, які містяться у цитоплазмі мастоцитів (рис. 5. 26).

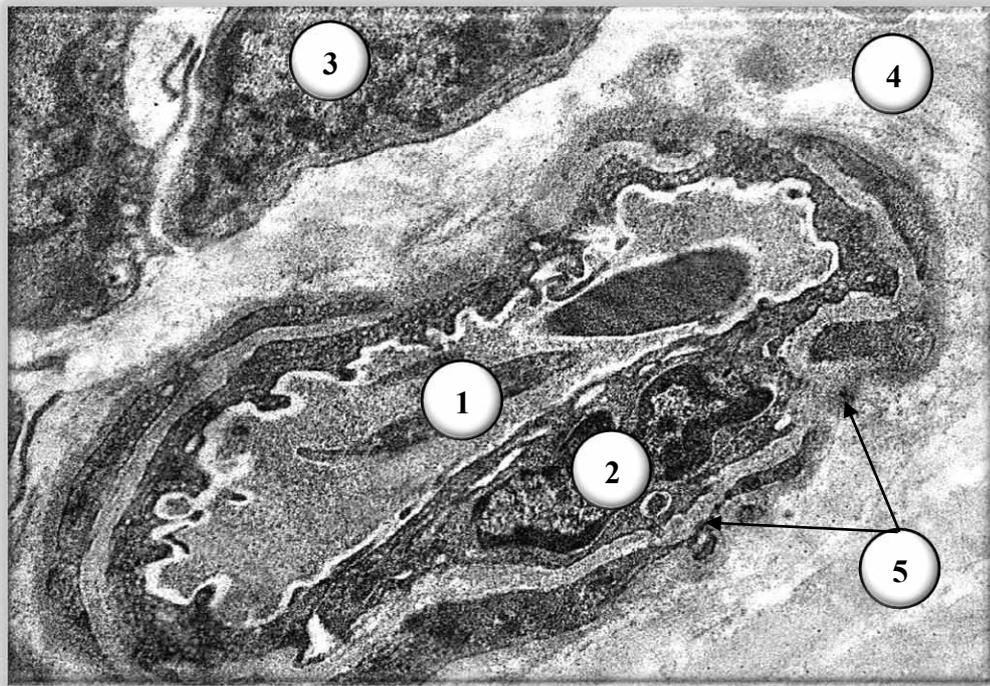


Умовні позначки: 1 – новоутворений волокнистий компонент; 2 – капіляри у вазоконстрикційному стані; 3 – сполучнотканинна основа ясен; 4 – мастоцити, 5 – гіпергідратована сполучнотканинна основа.

Рисунок 5. 26 – Ремоделювання обмінних мікросудин сполучнотканинної основи слизової оболонки альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 8 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

На ультрамікроскопічному рівні, після 8 тижня експериментального дослідження, нами визначені процеси ремоделювання ультраструктури мікросудин обмінної ланки. Так, на електронограмах, капіляри сполучнотканинної основи ясен теж візуалізуються у вазоконстрикційному стані витягнуто-овальної форми, а оточуюча їх сполучна тканина визначається зі світлими проміжками, що свідчить про явища гіпергідратації її волокнистого компонента. Також, слід зазначити, що у порівнянні з контрольними електронограмами, визначаються структурні зміни у стінці і просвітах обмінних мікросудин, а саме: просвіт був заповнений осмієфільним вмістом, а формені

елементи візуалізувались без ознак аглютинації; базальна мембрана мікросудинної стінки капілярів візуалізувалась безперервною, але утворювала чисельні інвагінації; периваскулярні клітини Ружи візуалізувались відокремленими від мікросудинної стінки світлою смужкою, а базальна мембрана в цьому місці визначалась ушкодженою; у деяких ділянках базальна мембрана візуалізувалась значно розшарованою та формувала переривчасті простори (рис. 5. 27).

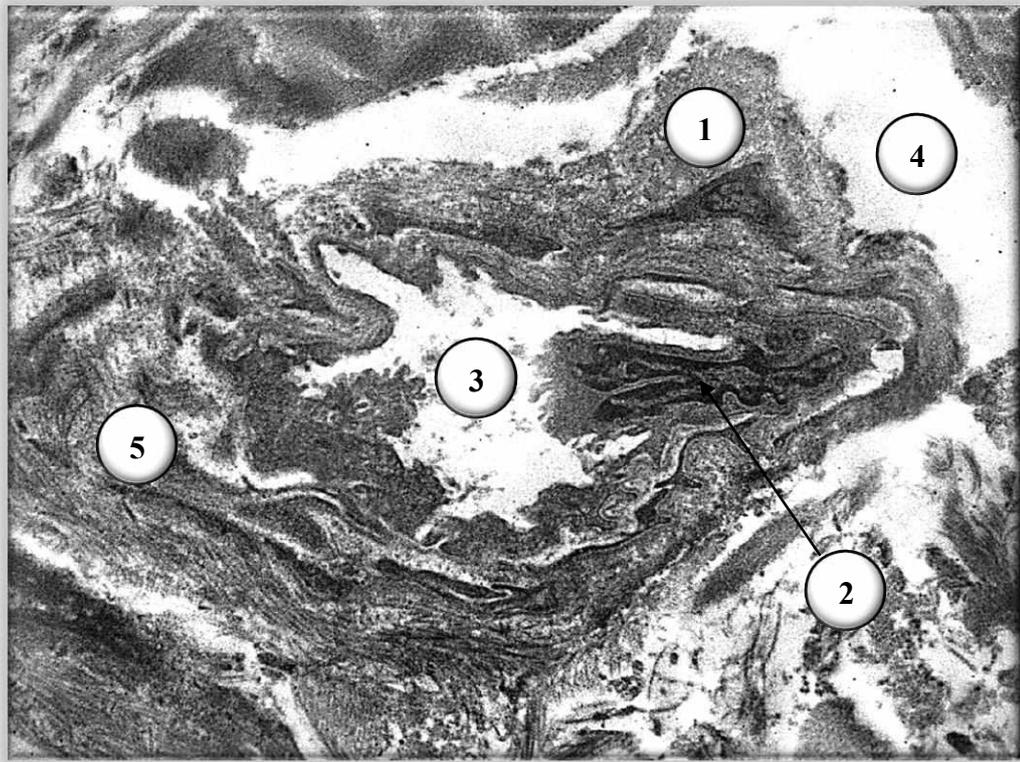


Умовні позначки: 1 – капіляр; 2 – ядро ендотеліоциту; 3 – відокремлені периваскулярні клітини Ружи; 4 – гіпергідратована сполучна тканина; 5 – простори базальної мембрани.

Рисунок 5. 27 – Ультраструктурна організація мікросудин обмінної ланки сполучнотканинної основи прикріпленої частини ясен після 8 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 8000.

Значні деструктивно-дегенеративні зміни обмінних мікросудин і їх мікрооточення виявлені нами після 16 тижня експериментального дослідження. На електронограмах нами визначено, що мікросудинна стінка зазнавала значних ушкоджень: базальна мембрана візуалізувалась уривчастою; ядра ендотеліоцитів були деформовані і мали ознаки редукції; просвіти капілярів не містили

формених елементів крові; переваскулярні клітини Ружи не візуалізувались. Самі мікросудини мали ознаки переваскулярного набряку і візуалізувались у «підвішеному» стані. Такі морфологічні зміни обмінних мікросудин сполучнотканинної основи ясен свідчать про неможливість фізіологічного функціонування, в наслідок чого буде визначатись порушення процесів кровообміну (рис. 5. 28).



Умовні позначки: 1 – капіляр; 2 – ядро ендотеліоциту з ознаками редукції; 3 – порожній просвіт капіляру; 4 – ділянки гіпергідратованої сполучної тканина; 5 – деградована базальна мембрана.

Рисунок 5. 28 – Патоморфологічні зміни мікросудин обмінної ланки сполучнотканинної основи прикріпленої частини ясен після 16 тижня експериментального дослідження. Електронограма. Збільшення: 8000.

Таким чином, на кінець експериментального дослідження (після 16 тижня) обмінна ланка ГМЦР ясен зазнавала дегенеративних змін як на світлооптичному, так і ультраструктурному рівнях, що унеможлилювало або суттєво

утруднювало їх функціональну активність та участь у процесах кровообміну. Вени, як ємнісна ланка ГМЦР теж зазнавали певної структурної перебудови.

Морфометрично визначено і статистично підтверджено, що після 8 тижня експериментального дослідження ємнісні мікросудини зазнавали вазодилатаційних процесів, що підтверджується збільшенням середнього показника загального діаметру і у порівнянні з контрольними показниками статистично достовірно при $p < 0,05$ він збільшувався у 1,15 рази і у порівнянні з попереднім терміном експерименту (4 тиждень) теж статистично достовірно при $p < 0,05$ вищезначений показник збільшувався у 1,18 рази. Після 12 тижня введення лабораторним тваринам комплексу ХХХ вищезначений показник статистично достовірної різниці при $p < 0,05$ у порівнянні з контролем не мав, а у порівнянні з попереднім терміном спостережень він навпаки статистично достовірно при $p < 0,05$ зменшувався у 1,13 рази. Після 16 тижня середній показник загального діаметру венул, як у порівнянні з групою контролю так і у порівнянні з попереднім терміном експерименту статистично достовірно при $p < 0,05$ збільшувався відповідно у 1,19 і 1,16 рази (рис. 5. 29).

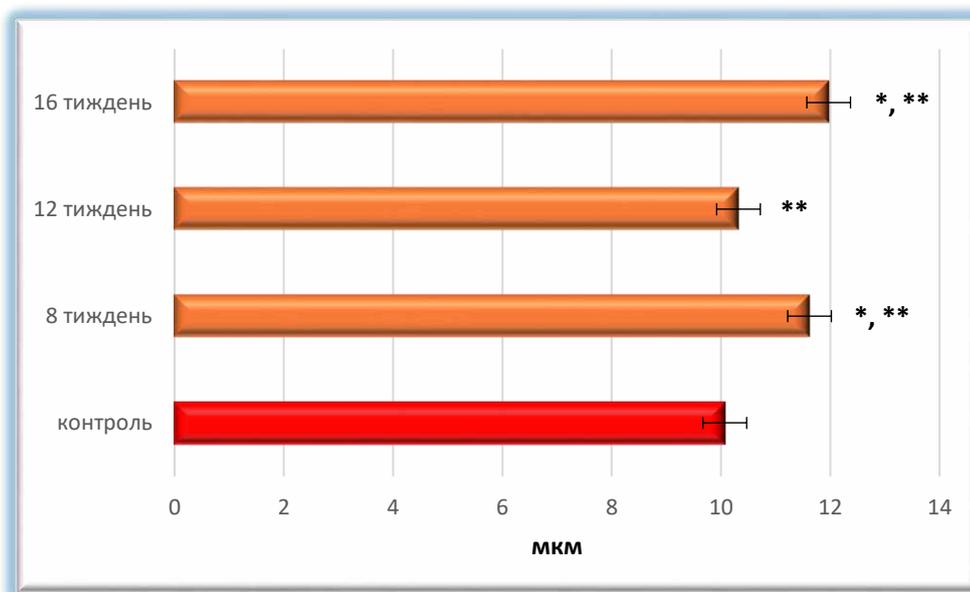
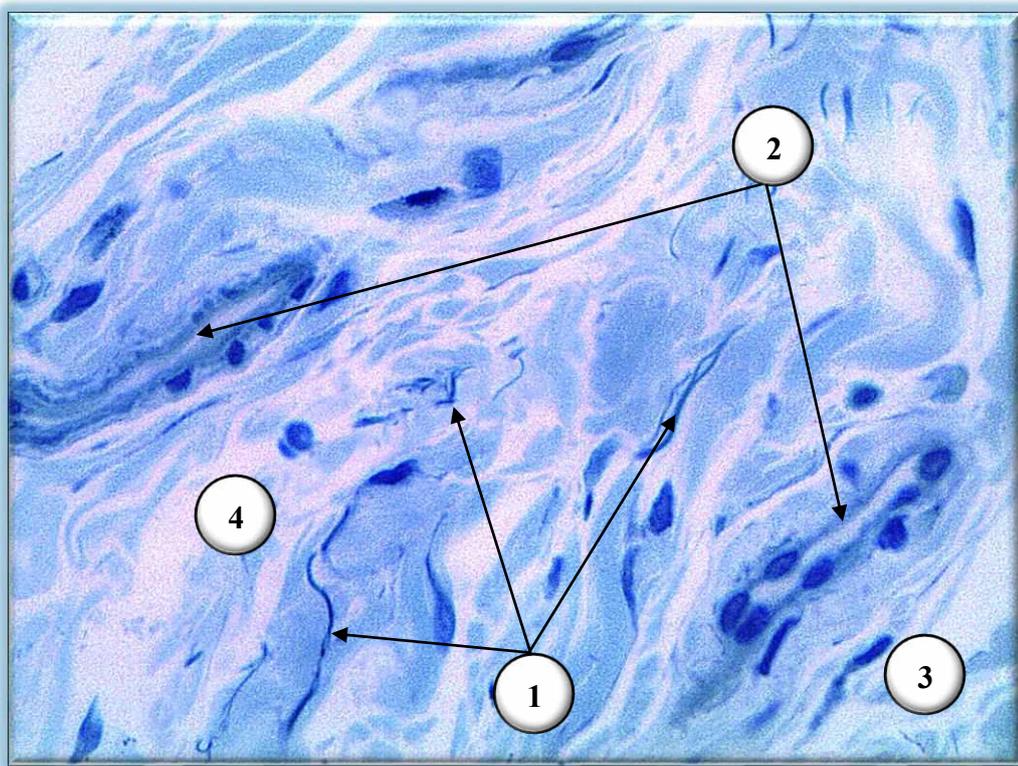


Рисунок 5. 29 – Морфометричні зміни показників загального середнього діаметру венул у сполучнотканинній основі прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

Найбільш виражених змін, на світлооптичному рівні, ємнісні мікросудини зазнавали після 12 тижня експериментального дослідження і знаходились у вазоконстрикційному стані у порівнянні з гістологічними препаратами з попереднього терміну (8 тижень) введення лабораторним тваринам комплексу ХХД, які зазнавали вазодилатаційних змін у порівнянні з гістологічними препаратами групи контролю. На вищезначений термін венули візуалізувались стиснутими за рахунок гіпергідратації сполучнотканинного мікрооточення, хоча слід зазначити, що стійкого периваскулярного набряку не визначалось, а структурна організація мікросудинної стінки венул була збереженою. Звертало на себе увагу, що просвіти мікросудин візуалізувались порожніми (рис. 5. 30).



Умовні позначки: 1 – новоутворений волокнистий компонент; 2 – венули у вазоконстрикційному стані; 3 – сполучнотканинна основа ясен; 4 – гіпергідратована сполучнотканинна основа.

Рисунок 5. 30 – Ремодельовання ємнісних мікросудин сполучнотканинної основи слизової оболонки альвеолярної частини ясен білого лабораторного щура після 12 тижня експериментального дослідження. Напівтонкий епоксидний зріз. Забарвлення: толуїдиновий синій. Зб.: ок.:10; об.:40.

Таким чином, на пізніх термінах введення лабораторним тваринам комплексу ХХД у сполучнотканинній основі ясен білих щурів формується комплекс судинних і позасудинних мікроциркуляторних розладів, що супроводжується явищами неоангіогенезу, за рахунок обмінних мікросудин, як складової компенсаторної відповіді тканин.

Резистивна ланка ГМЦР (артеріоли) демонструє перехід до вазодилатаційної реакції: після 12 тижня загальний діаметр артеріол достовірно збільшується ($\approx 1,09$ рази відносно контролю), а після 16 тижня зберігається тенденція до дилатації ($\approx 1,12$ рази), що інтерпретується нами, як розвиток часткового відновлення кровозабезпечення після попередніх вазоконстрикторних змін. Але слід зазначити, що попри дилатацію, у артеріолах на 16 тижні визначаються морфологічні ознаки дисциркуляції: деформація форми та складж-синдром у просвітах, що обмежує ефективну перфузію і знижує реальний компенсаторний потенціал вазодилатації.

Обмінна ланка (капіляри) на пізніх термінах характеризується стійкою вазоконстрикцією: після 8, 12 і 16 тижнів загальний діаметр капілярів достовірно менший за контроль (з тенденцією лише до часткового «вирівнювання»), однак показники не досягають норми, що вказує на персистуюче порушення кровообміну до завершення експерименту. Світлооптично найбільш виражене звуження капілярів після 8 тижнів асоціюється з гіпергідратацією стромы та неоколагенезом, що механічно компримує мікросудини. Паралельна присутність мастоцитів на різних стадіях секреції відображає клітинно-медіаторну участь у компенсаторних реакціях (спрямованих на оптимізацію мікрогемодинаміки).

На ультраструктурному рівні після 8 тижнів встановлено ремоделювання стінки капілярів і периваскулярного мікрооточення (ознаки ушкодження/перебудови базальної мембрани, дисоціація периваскулярних клітин), що є морфологічним підґрунтям порушення бар'єрно-трофічної функції мікросудин. Після 16 тижня у капілярах виявляються деструктивно-дегенеративні зміни (уривчастість базальної мембрани, деформація і редукція

ядер ендотеліоцитів, відсутність формених елементів у просвітах, відсутність периваскулярних клітин, периваскулярний набряк), що означає втрату повноцінного функціонування обмінної ланки та посилення тканинної гіпоксії.

Ємнісна ланка зазнає фазних змін: після 8 тижнів зазнає вазодилатації: після 12 тижня визначаються компресійно-констрикторні явища з порожніми просвітами (на тлі гіпергідратації мікрооточення при збереженій будові стінки), а після 16 тижня знову фіксується дилатація (достовірне збільшення діаметра порівняно з контролем). Це відображає нестабільність венозного відтоку та схильність до венозного застою та перерозподілу крові у мікроциркуляторному руслі.

У сукупності виявлені зміни свідчать, що на пізніх термінах експерименту компенсаторні механізми (артеріолярна дилатація, зміни структурної організації мікросудинної стінки, неоангіогенез) не забезпечують повного відновлення мікрогемоциркуляції, оскільки ключова, обмінна ланка зазнає прогресуючого ультраструктурного ушкодження, що призведе у подальшому до хронізації мікроциркуляторної дисфункції та створює морфологічні передумови для подальшої дистрофічно-запальної перебудови тканин пародонта.

5.3 Зміни проліферативної активності структурних компонентів ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження

Зміна середньої кількості Ki-67-імунопозитивних клітин (маркер клітин, що перебувають у фазах активного клітинного циклу G1–S–G2–M, тобто знаходяться на стадії проліферації) у яснах відображає баланс між оновленням і репарацією та ушкодженням/виснаженням тканин.

Після проведеного морфометричного дослідження з подальшим статистичним аналізом нами визначено, що динаміка змін середньої кількості Ki-67-імунопозитивних клітин нами інтерпретується як часозалежна активація проліферативно-репаративних процесів із подальшою тенденцією до відносного виснаження і дисрегуляції структурних компонентів ясен після 16 тижня експериментального дослідження.

Після 8 тижня експериментального дослідження нами визначено, що показник середньої кількості Ki-67-імунопозитивних клітин, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками збільшувався у 1,47 рази. У порівнянні з попереднім терміном експерименту (після 4 тижня) вищезначений показник теж, статистично достовірно при $p < 0,05$, значно збільшувався у 1.82 рази.

Після 12 тижня експериментального дослідження нами визначено, що показник середньої кількості Ki-67-імунопозитивних клітин, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками збільшувався у 1,88 рази. У порівнянні з попереднім терміном експерименту вищезначений показник теж, статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,29 рази.

Після 12 тижня експериментального дослідження нами визначено, що показник середньої кількості Ki-67-імунопозитивних клітин, статистично достовірно при $p < 0,05$, у порівнянні з контрольними показниками збільшувався у 1,54 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експерименту вищезначений показник навпаки, статистично достовірно при $p < 0,05$, зменшувався у 1,22 рази.

Таким чином можливо констатувати, що за умов тривалого введення лабораторним тваринам комплексу ХХД сумарна середня кількість Ki-67-імуннопозитивних клітин у епітеліальному шарі та сполучнотканинній основі ясен, підрахована у 10 полях зору, достовірно збільшувалася порівняно з контролем ($p < 0,05$) з максимумом після 12 тижня експерименту. Після 16 тижня, показник знижувався відносно 12-го тижня, однак залишався достовірно вищим за контрольні значення ($p < 0,05$). Отримана динаміка відображає активацію проліферативно-репаративних процесів (епітеліальна регенерація та стромальне ремоделювання) у відповідь на хронічний токсичний вплив комплексу ХХД із подальшою тенденцією до відносного виснаження і порушення регуляції проліферації на кінець експериментального дослідження (рис. 5. 31).

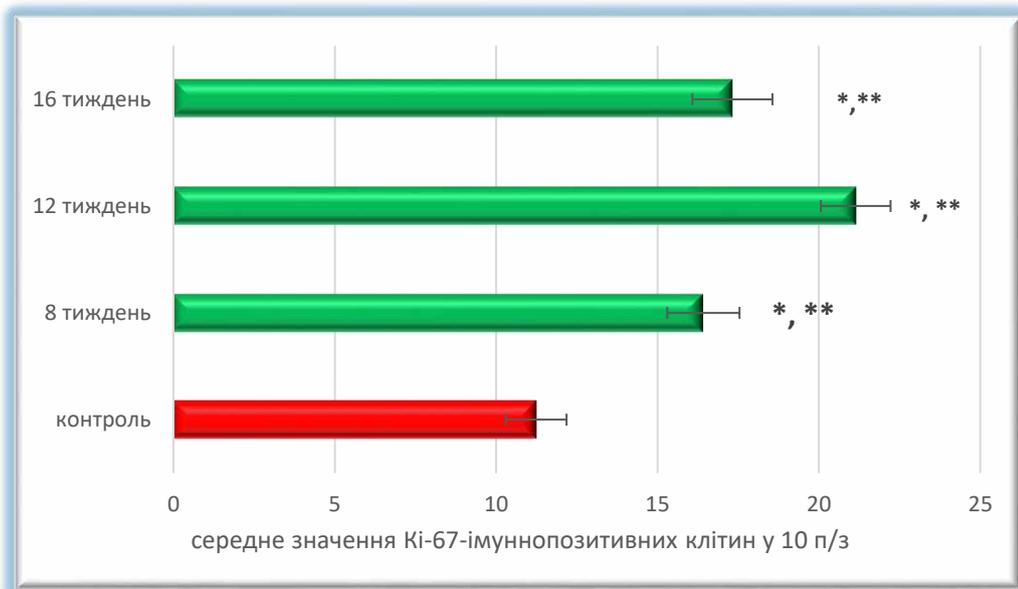
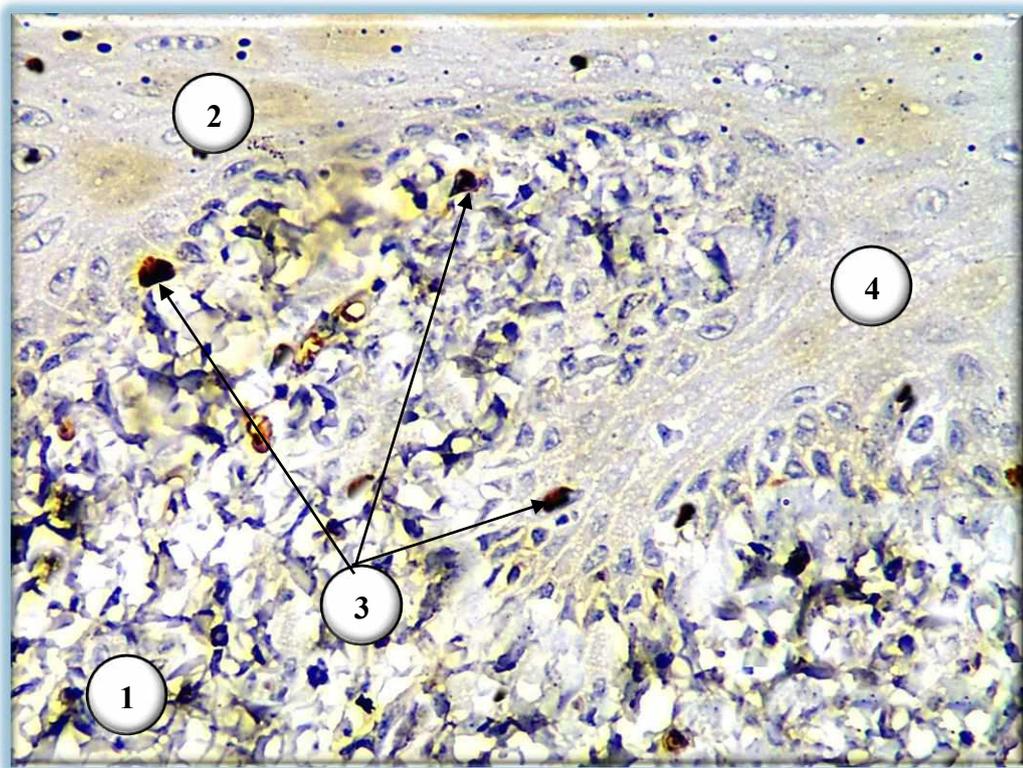


Рисунок 5. 31 – Морфометричні зміни показників середньої кількості Ki-67-імуннопозитивних клітин у альвеолярній частині ясен білих лабораторних щурів на пізніх термінах експериментального дослідження.

На світлооптичному рівні нами визначено, що після 8 тижня експериментального дослідження на гістологічних препаратах, де проводилась імунногістохімічна реакція, визначається сполучнотканинна основа з власною пластинкою та ділянками розволокнення сполучнотканинної основи із

вогнищевою стромальною інфільтрацією. Кі-67-імунореактивність представлена поодинокими ядерними DAB-позитивними клітинами (поодинокі коричневі ядра), розташованими переважно розсіяною і слід зазначити, що інтенсивність забарвлення була помірною.

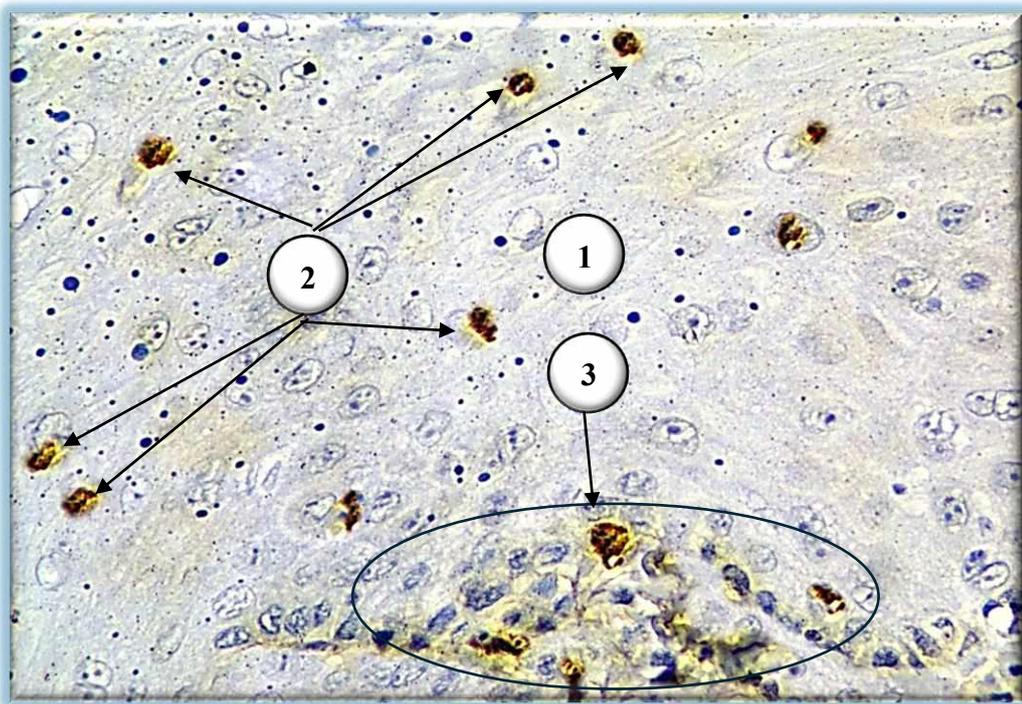
Слід зазначити, що переважна більшість структурних компонентів у полі зору була Кі-67-негативною, що відповідає низькому базальному рівню проліферації в досліджуваній ділянці слизової оболонки і сполучнотканинній основі (рис. 5. 32).



Умовні позначки: 1 – сполучнотканинна основа слизової оболонки прикріпленої частини ясен; 2 – нетипове імунногістохімічне маркування; 3 – Кі67-позитивні структури (поодинокі ядерна реакція епітеліоцитів базального шару); 4 – базальний шар слизової оболонки прикріпленої частини ясен.

Рисунок 5. 32 – Розподіл Кі67-імунореактивних структур у епітеліальному сосочку альвеолярної частини ясен лабораторних тварин після 1 тижня експериментального дослідження. Парафіновий зріз. Забарвлення: імунногістохімічна реакція з Кі67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

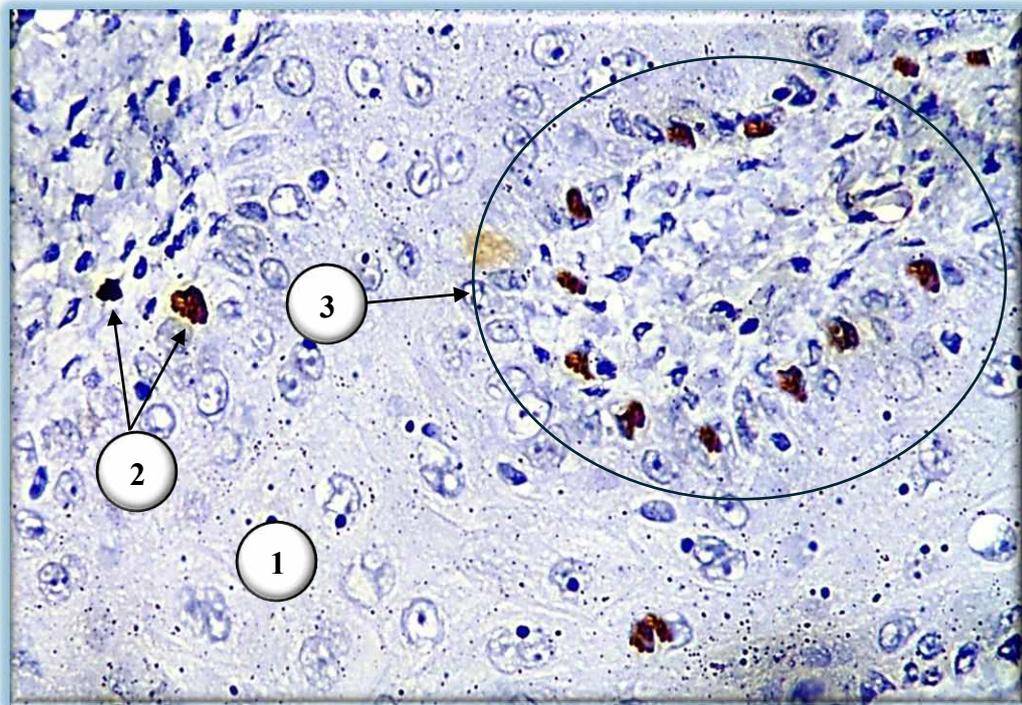
Також, на вищезначений термін експерименту, нами визначено, що у сполучнотканинній основі виявляється більша кількість клітинних елементів із чіткою ядерною Ki-67-позитивністю, про що свідчать множинні DAB-позитивні ядра, розташовані переважно розсіяно по стромальному компоненту ясен, місцями з тенденцією до периваскулярної локалізації, які морфологічно можуть відповідати фібробластичному і периваскулярному компоненту, клітинам запального інфільтрату, а також клітинам судинної стінки. Слід зазначити, що інтенсивність імунногістохімічної реакції була помірно–вираженою, а фонові реакція була мінімальною. Така морфологічна картина відповідала активації проліферативної активності у стромі з розвитком репаративно-ремодельовальних процесів, з можливим розвитком ангіопроліферації за участі ендотеліоцитів і перицитів, що типово для тканинної відповіді на тривале ушкодження, а в нашому випадку введенню лабораторним тваринам комплексу ХХД (рис. 5. 33).



Умовні позначки: 1 – слизова оболонка; 2 – ядерна реакція епітеліоцитів; 3 – Ki-67-позитивна реакція структурних компонентів сполучнотканинної основи.

Рисунок 5. 33 – Розподіл Ki67-імунореактивних структур у епітеліальному шарі Парафіновий зріз. Забарвлення: імунногістохімічна реакція з Ki67-позитивним антигеном із дозбарвленням гематоксиліном Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

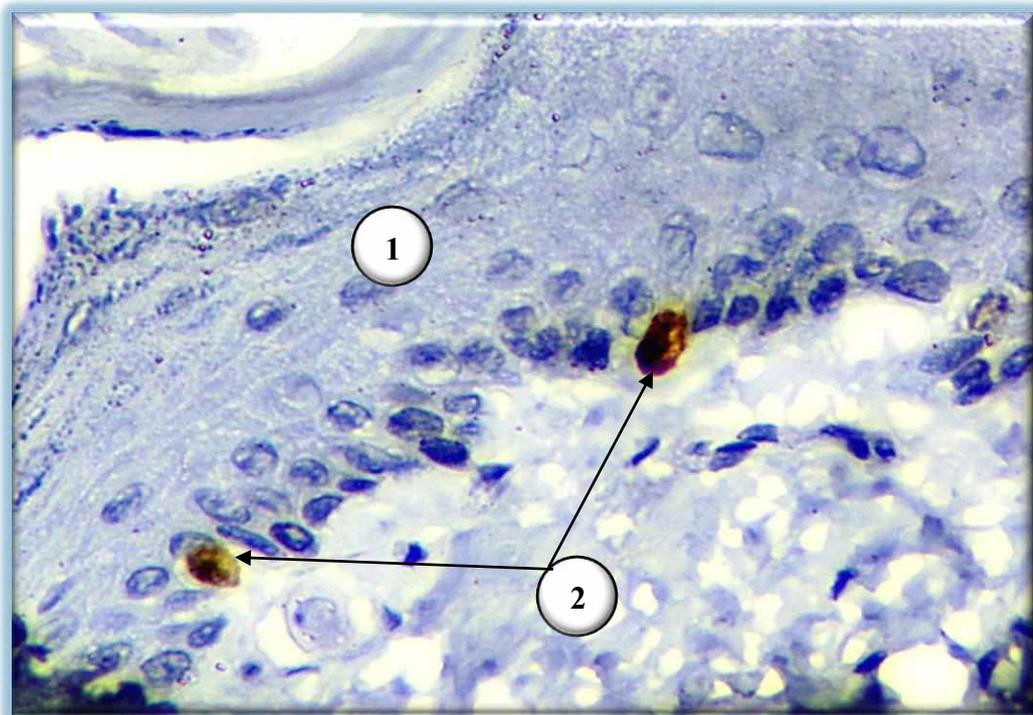
Після 12 тижня експерименту морфологічна картина дещо змінювалась. Визначались численні Ki-67-імунопозитивні клітини з чітким ядерним коричневим DAB-сигналом. Позитивні ядра розташовувались вогнищево та групами, місцями з периваскулярною локалізацією: фібробластичні елементи, клітини запального інфільтрату. Переважна частина клітин у полі зору Ki-67-негативні (сині ядра), фонова реакція була мінімальною, а специфічність забарвлення була збереженою. Така морфологічна картина відповідала максимальній активації проліферативної активності структурних компонентів ясен на вищезначений термін експерименту і відображала напруження компенсаторно-репаративних процесів у слизовій оболонці: стромальне ремоделювання (фібробластичний компонент), можливий ангиогенез (проліферація периваскулярних і ендотеліальних клітин) та проліферативну складову хронічного запалення (рис. 5. 34).



Умовні позначки: 1 – слизова оболонка; 2 – ядерна реакція поверхневих епітеліоцитів; 3 – Ki-67-позитивна реакція епітеліоцитів базального шару слизової оболонки.

Рисунок 5. 34 – Розподіл Ki67-імунореактивних структур у епітеліальному шарі
Парафіновий зріз. Забарвлення: імуногістохімічна реакція з Ki67-позитивним антигеном із дозabarвленням гематоксилином Майєра. Зб.: ок.10, об.40.

Після 12 тижня експерименту морфологічна картина на гістологічних препаратах характеризувалась ознаками набряку з наявністю численних оптично «порожніх» ділянок, що відповідає гіпергідратації міжклітинної речовини, а також поодиноких клітинних елементів. Після імуногістохімічної реакції з маркером Ki-67 визначаються поодинокі Ki-67-імунопозитивні ядра (інтенсивне коричневе DAB-забарвлення) переважно у базальному шарі епітелію; у сполучнотканинній основі — поодинокі позитивні клітини. Загалом ІГХ-картина після 16 тижня характеризується зниженням щільності Ki-67-позитивних клітин порівняно з більш ранніми термінами (зокрема 12-м тижнем) зі збереженням проліферативної активності у фізіологічній зоні регенерації епітелію. Поєднання низько-розсіяної Ki-67-позитивності з ознаками стромальної гіпергідратації може свідчити про відносне виснаження і обмеження репаративного потенціалу на тлі тривалого ушкоджувального впливу комплексу ХХД (рис. 5. 35).



Умовні позначки: 1 – слизова оболонка; 2 – Ki-67-позитивна реакція епітеліоцитів базального шару.

Рисунок 5. 35 – Розподіл Ki67-імунореактивних структур Забарвлення: імуногістохімічна реакція. Зб.: ок.10, об.40.

Таким чином доведено, що тривале введення лабораторним тваринам комплексу ХХД викликає активацію проліферативно-репаративних процесів у слизовій оболонці та сполучнотканинній основі ясен, що проявляється зростанням кількості Ki-67-імунопозитивних клітин з підйомом на 8–12 тижнях та статистичною значущістю при $p < 0,05$. Також обґрунтовано, що після 8 тижня експерименту Ki-67-імунореактивність має переважно розсіяний характер і представлена поодинокими ядерними DAB-позитивними клітинами помірної інтенсивності на тлі стромальних змін, що відображає ранню фазу компенсаторної проліферації.

Встановлено, що після 12 тижня формується пік проліферативної активності, а саме: визначаються численні Ki-67-імунопозитивні ядра, розташовані вогнищево та групами, місцями периваскулярно (фібробластичні елементи, клітини запального інфільтрату), що свідчить про максимальне напруження компенсаторно-репаративних механізмів із ознаками стромального ремоделювання та можливого ангиогенезу.

Також визначено, що після 16 тижнів впливу відбувається зниження щільності Ki-67-позитивних клітин порівняно з 12 тижнем при збереженні проліферації у фізіологічній зоні регенерації епітелію; одночасно наявні ознаки стромальної гіпергідратації, що в сукупності вказує на відносне виснаження та обмеження репаративного потенціалу на кінець експериментального дослідження.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5.

1. Встановлено, що тривале введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок спричиняє часозалежну структурну перебудову слизової оболонки ясен із тенденцією до прогресування на пізніх термінах експерименту.

2. Доведено, що на пізніх термінах експерименту відбувається потовщення епітеліального шару (після 12 тижня — достовірно у 1,29 рази;

після 16 тижня — достовірно у 1,33 рази; $p < 0,05$), що відображає деструктивно-дегенеративні зміни та структурну перебудову у відповідь на хронічний токсичний вплив.

3. Встановлено розвиток порушень кератинізації та деструкції поверхневих шарів епітелію (відокремлення рогових лусочок, ознаки паракератозу, деструктивні зміни зернистого шару), що свідчить про порушення бар'єрної функції слизової оболонки за умов тривалого впливу комплексу ХХД.

4. Доведено, що на пізніх термінах експерименту формуються судинні та позасудинні розлади мікроциркуляції з вазоконстрикційними явищами в обмінній ланці: діаметр капілярів достовірно зменшується після 8 тижня (у 1,19 рази) та після 12 тижня (у 1,13 рази; $p < 0,05$), що об'єктивно означає утруднення кровообміну.

5. Обґрунтовано, що морфологічним підґрунтям мікроциркуляторних розладів є гіпергідратація стромы та неколагенез, які призводять до компресійного «стискання» капілярів; доведено участь мастоцитів у компенсаторних реакціях (ознаки дегрануляції), що може бути спрямовано на часткове відновлення кровообігу.

6. Встановлено, що ємнісна ланка ГМЦР зазнає фазних змін: після 8 тижня – достовірна вазодилатація венул, після 12 тижня – констрикторні явища, після 16 тижня – повторна достовірна дилатація ($p < 0,05$), що свідчить про нестабільність венозного відтоку та схильність до застійних явищ.

7. Доведено, що після 16 тижня резистивна ланка реагує вазодилатацією артеріол із деформацією просвіту та ознаками сладж-синдрому, що об'єктивно вказує на порушення реології крові та неповноцінність тканинної перфузії навіть на тлі компенсаторного розширення судин.

8. Встановлено та доведено, що в сполучнотканинній основі ясен на пізніх термінах відбувається активація місцевих імунозапальних реакцій із динамічними змінами представництва імунокomпетентних клітин, що відповідає формуванню активних вогнищ запалення та реакції на токсичний вплив комплексу ХХД.

9. Доведено, що накопичення плазмоцитів у пізні терміни є морфологічним маркером тривалої антигенної стимуляції та хронічного запалення з напруженням місцевого імунного гомеостазу і переважанням гуморальної ланки відповіді.

10. Доведено та обґрунтовано, що комплекс ХХД викликає активацію проліферативно-репаративних процесів у яснах із підйомом Кі-67-позитивності на 8–12 тижнях ($p < 0,05$) та формуванням максимуму після 12 тижня, після чого на 16 тижні спостерігається зниження показника при збереженні активності в зоні фізіологічної регенерації; така динаміка відображає компенсаторну проліферацію з тенденцією до відносного виснаження та дисрегуляції наприкінці експерименту.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

4. Oleksienko VV, Bilash SM. Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2022;4(167):302-306. DOI: <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2022-4-167-302-306>

5. Oleksienko VV, Bilash SM. Morphological changes in the arterioles of the haemomicrocirculatory bed of the gingival mucosa under prolonged exposure to food additives. *Bulletin of Problems in Biology and Medicine*. 2023;3(170):412-416. DOI: [10.29254/2077-4214-2023-3-170-412-416](http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-412-416)

3. Oleksienko VV, Bilash SM. Remodeling of morphological and functional parameters of the gums and elements of the haemomicrocirculatory bed under the influence of food additives complex. *World of Medicine and Biology*. 2024;3(89):199-203. DOI: [10.26724/2079-8334-2024-3-89-199-203](http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2024-3-89-199-203)

4. Oleksienko VV, Bilash SM. Remodelling of morphological and functional parameters of the gums under the influence of food additives complex. *World of Medicine and Biology*. 2025;4(94):203-216. DOI: [10.26724/2079-8334-2025-4-94-156-160](http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2025-4-94-156-160)

РОЗДІЛ 6

ОЦІНКА РОЗВИТКУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА НІТРИТНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ В ТКАНИНАХ ЯСЕН НА ПРИ ДІЇ КОМПЛЕКСУ ХІМІЧНИХ ХАРЧОВИХ ДОБАВОК

Оксидативний і нітрозативний стреси є універсальними патогенетичними механізмами ушкодження тканин ротової порожнини за умов тривалої дії ксенобіотиків. Надлишок активних форм кисню та реактивних форм азоту порушує рівновагу між прооксидантними реакціями й антиоксидантним захистом, що призводить до пероксидації ліпідів мембран, окиснювальної модифікації білків і порушення регуляції клітинних функцій.

Нітритна інтоксикація посилює нітрозативний компонент стресу через зміни метаболізму оксиду азоту, утворення нітрозуючих агентів та формування вторинних токсичних сполук. Взаємодія оксиду азоту (NO) із супероксид-аніоном супроводжується утворенням пероксинітриту, який має виражені окиснювальні й нітруючі властивості, підсилюючи ушкоджувальний потенціал системного токсичного навантаження.

Прикріплена частина ясен є чутливою до метаболічних і токсичних зрушень, оскільки поєднує високу активність епітелію, мікроциркуляторного русла і сполучнотканинного матриксу. Тому кількісне визначення біохімічних маркерів у гомогенаті ясен дозволяє об'єктивізувати ступінь стрес-реакції та зіставити її з морфологічними проявами у тканинах пародонта.

В результаті проведеного дослідження нами встановлено, що при введенні лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок розвивається оксидативний стрес, якій проявлявся змінами рівня, в гомогенаті прикріпленої частини ясен, концентрації малонового діальдегіду (МДА), як маркеру перикисного окислення ліпідів та оксидативного стресу, у відповідності до терміну введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок.

Нами визначено, що рівень МДА в гомогенаті прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів контрольної групи становив $(4,05 \pm 0,07)$ мкмоль/г. Після 1 тижня експериментального дослідження вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 1,53 рази у порівнянні з контрольними показниками.

Таким чином вже після 1 тижня експерименту зафіксовано статистично значуще підвищення показника відносно контролю ($p < 0,05$) - приблизно у 1,53 раза, що відображає раннє включення прооксидантних механізмів у відповідь на дію токсичного комплексу.

Після 4 тижня експерименту рівень МДА продовжував зростати і у порівнянні з групою контролю був статистично достовірно при $p < 0,05$, більшим у 1,29 рази а у порівнянні з попереднім терміном експерименту він знижувався і був статистично достовірно при $p < 0,05$ меншим у 1,21 рази, що свідчить про розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій організму лабораторних тварин у відповідь на введення токсичного комплексу хімічних харчових добавок.

Таким чином, після 4 тижня рівень МДА залишався вищим за контрольні значення ($p < 0,05$), перевищуючи їх приблизно у 1,29 раза. Водночас відносно 1-го тижня спостерігалось зниження показника ($p < 0,05$; близько у 1,21 раза), що можна розцінювати як прояв компенсаторно-приспосувальних реакцій організму та часткову стабілізацію процесів пероксидації ліпідів.

Після 8 тижня експерименту зміни концентрації МДА були аналогічними у порівнянні з 4 тижнем досліду. Так, у порівнянні з групою контролю, цей показник був статистично достовірно при $p < 0,05$, більшим у 1,27 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експерименту він знижувався, але статистично достовірної різниці при $p < 0,05$ не визначено, а показник МДА знаходився у межах статистичної похибки.

Такий профіль динаміки узгоджується з фазою відносної компенсації, коли рівень маркера коливається в межах статистичної похибки.

Після 12 тижня експериментального дослідження рівень МДА в гомогенаті ясен продовжував зростати і у порівнянні з групою контролю був статистично достовірно при $p < 0,05$, більшим у 1,51 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експерименту він теж збільшувався і був, статистично достовірно при $p < 0,05$, більшим у 1,19 рази, що свідчить про стійкий розвиток оксидативного стресу і реакції організму лабораторних тварин у відповідь на введення токсичного агента у вигляді комплексу хімічних харчових добавок. Це свідчить про формування стійкого оксидативного стресу та виснаження компенсаторних можливостей.

Після 16 тижня експерименту рівень МДА в гомогенаті прикріпленої частини ясен також продовжував зростати і у порівнянні з групою контролю був статистично достовірно при $p < 0,05$, значно більшим у 1,99 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експерименту він теж збільшувався і був статистично достовірно при $p < 0,05$ більшим у 1,34 рази, що свідчить про значний розвиток оксидативного стресу (рис. 6. 1).

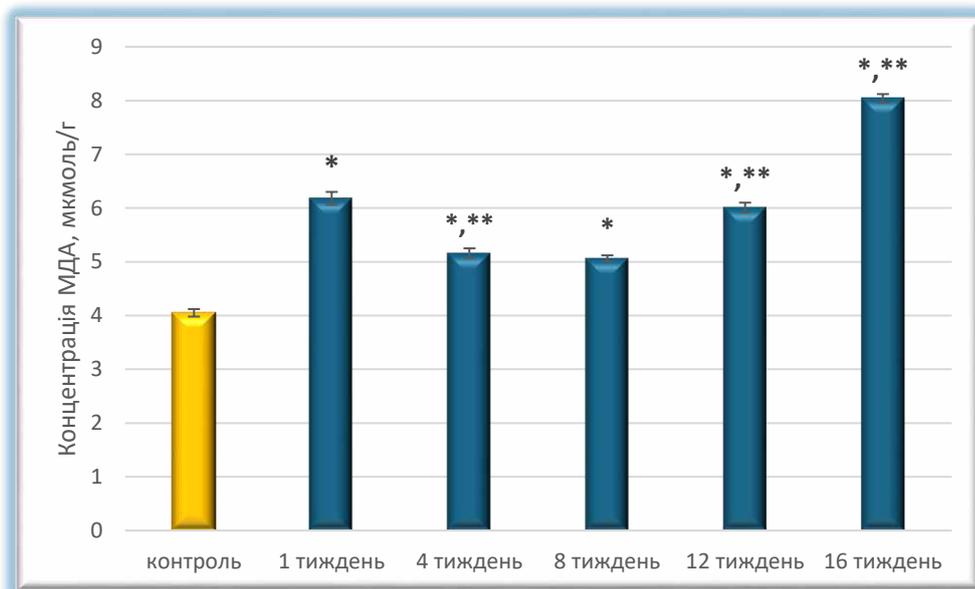


Рисунок 6. 1 – Зміни концентрації МДА у гомогенаті прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів в динаміці експериментального дослідження.

Отже, тривале введення комплексу хімічних харчових добавок на тлі нітритної інтоксикації супроводжується прогресуючим посиленням процесів перокисного окислення ліпідів у тканинах прикріпленої частини ясен.

Паралельно зі змінами концентрації МДА, нами визначені і зміни рівня нітритів у гомогенаті прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів. Встановлено що концентрація нітритів в гомогенаті ясен білих лабораторних щурів контрольної групи становив $(0,008 \pm 0,001)$ нмоль/г. Після 1 тижня експериментального дослідження вищезначений показник статистично достовірно при $p < 0,05$, збільшувався у 2,12 рази у порівнянні з контрольними показниками, що відображає раннє нітрозативне навантаження.

Після 4 тижня експерименту рівень нітритів продовжував зростати і у порівнянні з групою контролю був ,статистично достовірно при $p < 0,05$, більшим у 1,51 рази а у порівнянні з попереднім терміном експерименту він знижувався і був ,статистично достовірно при $p < 0,05$, меншим у 1,42 рази, що свідчить про розвиток компенсаторно-приспосувальних реакцій організму лабораторних тварин у відповідь на введення токсичного комплексу хімічних харчових добавок, що у свою чергу зменшувало токсичне навантаження на організм. Така динаміка може відображати тимчасове посилення елімінаційних і детоксикаційних механізмів, які частково обмежують накопичення нітритів.

Після 8 тижня експерименту зміни концентрації МДА були аналогічними у порівнянні з 4 тижнем досліду. Так, у порівнянні з групою контролю, цей показник був ,статистично достовірно при $p < 0,05$, більшим у 1,38 рази, а у порівнянні з попереднім терміном експерименту він знижувався, але статистично достовірної різниці при $p < 0,05$ не визначено, а показник концентрації нітритів знаходився у межах статистичної похибки, що свідчить про формування стійкого нітрозативного навантаження і недостатність механізмів елімінації.

Після 12 тижня експериментального дослідження концентрація нітритів в гомогенаті ясен продовжувала зростати і у порівнянні з групою контролю

була ,статистично достовірно при $p < 0,05$, значно більшою у 3,25 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експерименту віна теж збільшувалась і була статистично достовірно при $p < 0,05$ більшою у 2,36 рази, що свідчить про стійкий розвиток нітратного навантаження і реакції організму лабораторних тварин у відповідь на введення токсичного агенту у вигляді комплексу хімічних харчових добавок та нездатності організму ілюмінувати нітрити.

Після 16 тижня експерименту рівень МДА в гомогенаті прикріпленої частини ясен також продовжував зростати і у порівнянні з групою контролю був ,статистично достовірно при $p < 0,05$, значно більшим у 3,13 рази, і у порівнянні з попереднім терміном експерименту він незначно зменшувався але статистично достовірної різниці при $p < 0,05$ не визначено, а показник концентрації нітритів знаходився у межах статистичної похибки, що свідчить про розвиток стійкої нітритної інтоксикації, що узгоджується з формуванням відносного «плато» на тлі хронічної нітритної інтоксикації. (рис. 6. 2).

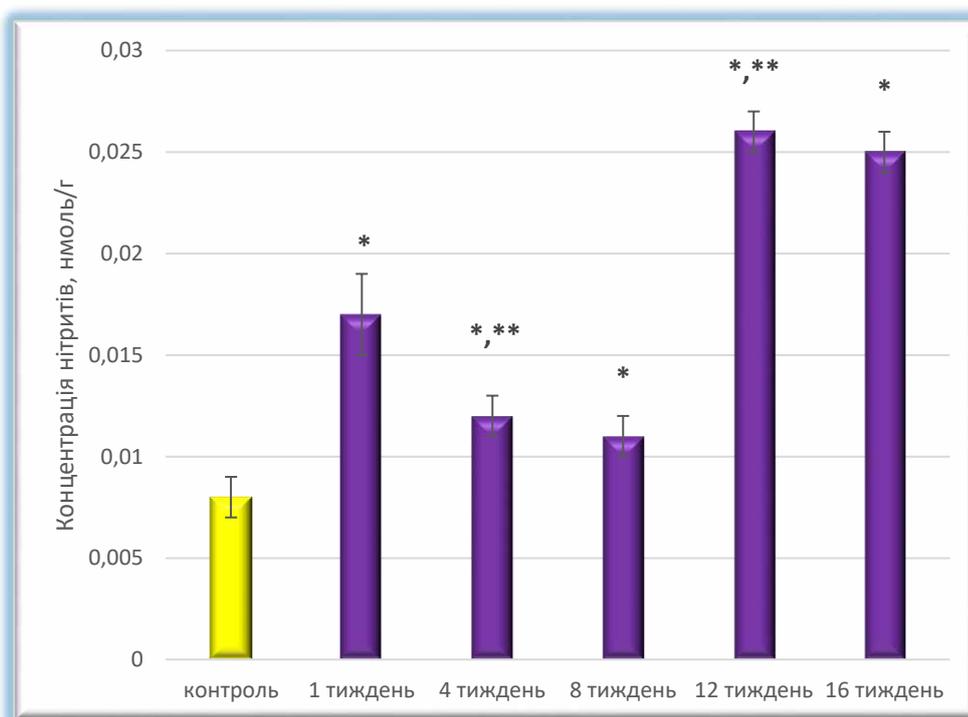


Рисунок 6. 2 – Зміни концентрації нітритів у гомогенаті прикріпленої частини ясен білих лабораторних щурів в динаміці експериментального дослідження.

Таким чином, у ході проведеного експериментального дослідження встановлено, що тривале введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок на тлі нітритної інтоксикації супроводжується розвитком вираженого оксидативного та нітрозативного стресу в тканинах прикріпленої частини ясен, що підтверджується достовірними змінами біохімічних маркерів малонового діальдегіду та нітритів у гомогенаті ясен білих лабораторних щурів.

При комплексній інтерпретації динаміки маркерів, сумісна оцінка МДА та нітритів демонструє узгоджений характер змін: ранній підйом обох показників після 1 тижня, відносна стабілізація або часткова компенсація на 4-8 тижнях і подальше прогресування на 12-16 тижнях. Така двофазна динаміка, а саме фаза адаптації з тимчасовим зниженням або плато, і фаза декомпенсації з повторним наростанням біологічно обґрунтована тим, що на ранніх термінах активуються антиоксидантні та детоксикаційні механізми, однак при тривалому токсичному навантаженні відбувається виснаження захисних резервів, що приводить до стійкого стресового фенотипу.

Також отримані нами дані підтверджують, що комбінований токсичний вплив комплексу хімічних харчових добавок за умов нітритної інтоксикації супроводжується формуванням стійкої прооксидантної домінанти в тканинах прикріпленої частини ясен. Динаміка МДА відображає послідовне залучення пероксидації ліпідів як кінцевого продукту багатьох окиснювальних реакцій. Паралельне накопичення нітритів вказує на зростання нітрозативного навантаження та порушення регуляції NO-залежних шляхів.

Фазність змін (підйом після 1 тижня, відносна стабілізація на 4-8 тижнях і повторне наростання на 12-16 тижнях, може бути відображенням балансу між інтенсивністю надходження і утворення прооксидантів та адаптаційними можливостями організму. На ранніх етапах активуються механізми антиоксидантного захисту (ферментні системи супероксиддисмутази, каталази, глутатіонпероксидази, рівень відновленого глутатіону), системи детоксикації ксенобіотиків і репарації мембран. Це може тимчасово обмежувати накопичення

кінцевих продуктів пероксидації і нітрозативного стресу, що й відображається стабілізацією показників на 4-8 тижнях.

Подальше прогресування на 12-16 тижнях імовірно пов'язане із виснаженням антиоксидантного резерву, накопиченням токсичних метаболітів і розвитком хронічного запалення, яке саме по собі підтримує генерацію АФК/РФА через активацію нейтрофілів, макрофагів, NADPH-оксидази та індукованої NO-синтази. У тканинах ясен це може реалізуватися як посилення ексудації, зміни мікроциркуляції, порушення трофіки, ремоделювання колагенового матриксу та зміни проліферативної активності епітелію. Таким чином, біохімічні маркери виступають кількісним відображенням стрес-реакції, що має морфологічні та функціональні кореляти.

Нітрозативний компонент інтоксикації може виступати не лише паралельним маркером, але й активним модифікатором оксидативного пошкодження. Пероксинітрит та інші сполуки здатні ініціювати ліпопероксидацію, нітрувати тирозинові залишки білків і інактивувати ферменти антиоксидантного захисту. Крім того, нітрузування тіолових груп може порушувати функцію глутатіонової системи, що створює «порочне коло» між оксидативним і нітрозативним стресом. За цієї логіки підвищення нітритів на 12-16 тижнях може сприяти дисбалансу на користь прооксидантних реакцій і бути одним із чинників зростання МДА.

Разом з тим слід враховувати, що нітрити у тканинах можуть відображати сумарний результат кількох процесів: надходження екзогенних нітритів, перетворення нітратів у нітрити мікробіотою, синтез NO та його окиснення, а також швидкість елімінації нітритів і їх взаємодію з біомолекулами. Тому інтерпретація концентрації нітритів має проводитись у комплексі з іншими показниками (наприклад, нітратами, загальною NOx фракцією, активністю NO-синтаз, антиоксидантними ферментами).

З патоморфологічної позиції хронічний оксидативний стрес у тканинах ясен має низку наслідків, які здатні пояснювати спектр морфологічних змін, характерних для токсичного ураження пародонта. Пероксидація ліпідів порушує

бар'єрні властивості клітинних мембран, змінює функцію іонних каналів і рецепторів, знижує стабільність міжклітинних контактів, що потенційно підсилює проникність епітелію і полегшує транслокацію мікробних продуктів. У сполучній тканині окиснювальні процеси здатні активувати металопротеїнази матриксу та пригнічувати синтез колагену фібробластами, що призводить до ремоделювання колагенового каркаса, зменшення його щільності та появи ознак дезорганізації.

Нітрозативний стрес, у свою чергу, може змінювати тонус мікросудин, проникність ендотелію і реологію крові, а також модифікувати білки плазми та позаклітинного матриксу. Це створює умови для мікроциркуляторних порушень, тканинної гіпоксії і вторинного посилення генерації АФК. При хронічному навантаженні можливі явища ендотеліальної дисфункції, що в тканинах ясен проявляється як стаз, повнокров'я, периваскулярний набряк і активація клітинного запалення.

Важливою ланкою є імунна відповідь. Оксидативні та нітрозативні модифікації молекул можуть виступати як неоантигени, підтримуючи хронічне запалення. Активовані нейтрофіли й макрофаги продукують АФК/РФА, тим самим підсилюючи стрес. Це взаємне підсилення може пояснювати перехід від фази відносної компенсації (4-8 тижнів) до фази декомпенсації (12-16 тижнів), коли сумарне запальне навантаження перевищує можливості антиоксидантного контролю.

У практичному плані встановлення прогресуючого оксидативного і нітрозативного стресу у яснах на тлі введення лабораторним тваринам комплексу ХХД і нітритної інтоксикації підкреслює ризик хронічних ушкоджень пародонта при тривалому впливі харчових добавок у комплексі. Це обґрунтовує доцільність пошуку маркерів раннього виявлення, а також потенційних коригувальних підходів (антиоксидантна підтримка, корекція харчування, зменшення екзогенного нітритного навантаження), які можуть бути предметом подальших досліджень.

ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 6

1. Встановлено, що тривале введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок на тлі нітритної інтоксикації супроводжується наростанням оксидативного стресу в тканинах прикріпленої частини ясен, що проявляється статистично значущими змінами концентрації МДА у динаміці експерименту.

2. Доведено, що нітрозативне навантаження у тканинах ясен зростає паралельно із процесами ліпопероксидації: концентрація нітритів достовірно перевищує контрольні значення на ранніх термінах і досягає максимальних рівнів на 12-16 тижнях, що відповідає формуванню стійкої нітритної інтоксикації.

3. Обґрунтовано фазний характер змін біохімічних маркерів (рання активація, відносна компенсація на 4-8 тижнях і декомпенсація на 12-16 тижнях), що відображає виснаження антиоксидантно-детоксикаційних механізмів за умов тривалого токсичного впливу при введенні лабораторним тваринам комплексу ХХД.

Результати розділу викладені у наступних публікаціях автора:

1. Оцінка розвитку оксидативного стресу та нітритної інтоксикації в тканинах ясен на тлі нітриної інтоксикації при дії комплексу хімічних харчових добавок. Олексієнко В. В., Білаш С. М. «Вісник проблем біології і медицини», 2025 Випуск 4, 179, 334-342. DOI: [10.29254/2077-4214-2025-4-179-334-342](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-4-179-334-342)

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Наукова інтерпретація експериментальних морфологічних даних у пародонтології потребує одночасного врахування кількох рівнів організації: морфологічного (епітелій, власна пластинка, сполучнотканинна основа), мікросудинного (гемодинаміка, проникність, трофіка), клітинного (склад інфільтрату, ефекторні популяції, співвідношення вродженої та адаптивної відповіді) та регуляторного (проліферація, апоптоз, матриксна перебудова, медіаторні взаємовідносини) і встановлення причинно-наслідкових зв'язків.

Завданням нашого дослідження є розуміння сукупного ксенобіотичного впливу, який потенційно включає: локальну дію на слизову оболонку контактну токсичність та системний метаболічний ефект через всмоктування та біотрансформацію, а також опосередкований вплив через мікробіоту ротової порожнини та загальний запальний фон. Кожен з цих шляхів може мати власну провідну роль, однак кінцевий морфологічний результат формується їх взаємодією.

Ми усвідомлюємо, що частина патогенетичних ланок не може бути виміряна безпосередньо (наприклад, локальні цитокіни, активність матриксних протеїназ, детальна характеристика біоплівки). Проте морфологічні ознаки та кількісні показники, представлені у розділах дисертації, на нашу думку, достатні для обґрунтування фазності процесу та для побудови узгодженої патогенетичної моделі.

Вихідна феноменологічну платформу зформована при вивченні прикріпленої частини ясен білих лабораторних тварин у групі контролю та експериментальних групах тварин. Нами встановлено, що у тканинах ясен на тлі тривалого введення комплексу харчових добавок простежується послідовність змін, що включає мікросудинні розлади, стромальний набряк і дезорганізацію волокнистих структур, а також реакції епітеліального пласту: від порушень

диференціювання, до ознак реактивної перебудови. З позицій загальної патології така картина узгоджується з моделлю хронічного подразнення, для якого характерні повторювані хвилі ушкодження та неповного відновлення [5, 9, 25, 33-35].

На ранніх термінах експериментального дослідження домінують ознаки, які можна трактувати як адаптаційно-компенсаторні: помірний набряк, локальні зміни тонуся й наповнення мікросудин, початкові прояви порушення бар'єрної функції. Ці зміни важливі, оскільки навіть невелике підвищення проникності мікросудин змінює дифузію кисню та метаболітів, створює умови для міграції лейкоцитів і посилює реакцію імунної системи з тканинними антигенами.

На пізніх термінах експериментального дослідження морфологічний профіль зміщується у бік персистуючого процесу: посилюються мікроциркуляторні порушення, зростає вираженість стромальної дезорганізації, формуються ділянки більш щільної клітинної інфільтрації, а епітелій демонструє ознаки тривалого напруження регенераторних механізмів. Важливо, що описані ознаки не виглядають як випадкові, а формують закономірний комплекс змін, типових для хронічного запалення з елементами ремоделювання.

Дискусійно значущим є співвідношення між епітеліальними і стромальними змінами. Епітеліальний шар у прикріпленій частині ясен виконує бар'єрну та імунорегуляторну функцію, а строма забезпечує трофіку, механічну підтримку і є місцем для міжклітинних взаємодій. Отже, будь-яке порушення в одній ланці неминуче відобразатиметься в іншій, що добре узгоджується з нашими експериментальними даними, щодо паралельного наростання стромального набряку і розвитку епітеліальної дисфункції.

На нашу думку, проблема причинності щодо мікросудинних змін є принциповою: чи є вони первинною мішенню ксенобіотичного впливу або вторинним наслідком запальної реакції. На нашу думку, найбільш переконливою видається модель взаємного підсилення. Початковий контактний, а потім системний вплив харчових добавок у комплексі ініціює ендотеліальну дисфункцію та зміну судинної проникності. Навіть помірний ендотеліальний

стрес сприяє виходу білків плазми крові, формуванню інтерстиціального набряку і зміні реології мікроциркуляції і узгоджується з літературними даними [40, 44-46, 63, 101].

Стромальний набряк, на нашу думку, є активним модифікатором тканинних взаємодій. Він розволокнює волокнистий компонент сполучнотканинної основи ясен, змінює напруження матриксу, погіршує дифузію кисню, створює гіпоксичні ділянки та підсилює вивільнення факторів, що активують ангіогенез і процеси ремоделювання. У свою чергу, викликана в наслідок гіпергідратації гіпоксія змінює реакцію епітеліальних клітин, перенапрявляючи їх у режим підвищеної проліферації, або, як у нашому випадку, за тривалого введення лабораторним тваринам комплексу ХХД у режим функціонального виснаження.

Визначене нами в дисертаційній роботі альтернативне запалення, спочатку лейкоцитарна інфільтрація, а потім мікросудинні розлади, не суперечать факту ранньої інфільтрації, але є менш повним. Для активації імунних клітин потрібні ендотеліальні сигнали адгезії, змінена проникність і хемотактичні градієнти. Отже, навіть коли запальна реакція запускається швидко, ендотелій і мікроциркуляторна взаємодія виступають її необхідним супроводжуючим елементом.

Нами також врахована можлива роль системних механізмів: ксенобіотичне навантаження здатне змінювати вегетативну регуляцію тону судин, реактивність гладком'язових клітин і систему гемостазу. Це, на нашу думку, може пояснювати, чому мікросудинні розлади з часом стають стійкішими та переходять від функціональних коливань до більш стабільних морфологічних ознак дистрофічно-дигенеративних розладів.

Імуногістохімічна детекція з використанням імуногістохімічного маркера Ki-67 та морфологічні дослідження є функціонально значущими вимірами, а саме вони характеризують не лише стан тканини, а й її здатність до відновлення. У нормі для епітелію ясен характерна контрольована проліферація, локалізована переважно в базальному і парабазальному шарах. Зміни розподілу

або інтенсивності Ki-67-позитивності, за відсутності пухлинної трансформації, найчастіше відображають реактивну регенерацію у відповідь на ушкодження [161].

Динаміка змін Ki-67-позитивних клітин дозволяє нам інтерпретувати її як баланс між стимуляцією проліферації для компенсації дегенеративних втрат та поступовим виснаженням регенераторного потенціалу. На ранніх термінах більш імовірною, на нашу думку, є активація проліферативної відповіді: деградовані епітеліоцити підвищують її, щоб зберегти цілісність, незважаючи на мікроциркуляторні розлади. При цьому активна проліферація може супроводжуватися якісними дефектами диференціювання, що дискусійно пояснює співіснування ознак регенерації й дистрофії.

На пізніх термінах ескпериментального дослідження ми розглядаємо декілька механізмів, які можуть поєднуватися у різних ділянках. Першим є персистуюча реактивна гіперплазія, коли середня кількість Ki-67-позитивних клітин залишається підвищеною як прояв сталої регенерації на тлі дистрофічного ушкодження. Другим є це зниження середньої кількості Ki-67-позитивних клітин в наслідок виснаження камбіального клітинного пулу, зростанням оксидативних процесів, порушення трофіки та зміни стромального мікрооточення. Обидва механізми, на нашу думку, призведуть до зниження стійкості захисного бар'єру: у першому через дискоординацію проліферації й диференціювання, у другому через зниження процесів регенерації.

Морфологічні ознаки дезорганізації сполучної тканини розгiдаються нами через призму ремоделювання позаклітинного матриксу. На нашу думку та думку деяких науковців [41, 42, 46, 49] для структурних компонентів прикріпленої частини ясен критичним є стан колагенового матрикса сполучнотканинної основи, який забезпечує механічну стабільність, а також формує субстрат для клітинної міграції. Тривалий токсичний вплив, викликаний хімічними харчовими добавками у комплексі здатний активувати матриксний протеоліз через посилення продукції прозапальних медіаторів і ферментів, насамперед матриксних металопротеїназ (ММП). Навіть без прямого визначення ММП

морфологічні зміни (набряк, розволокнення, нерівномірність волокон) є непрямим аргументом на користь дисбалансу між синтезом і деградацією матриксу.

Ремоделювання матриксу за нашими експериментальними даними і на думку науковців [22, 26, 146, 161, 166] має щонайменше три наслідкові лінії. По-перше, цей процес змінює механічні властивості тканини і тим самим впливає на епітеліально-сполучнотканинні взаємовідношення. По-друге, деградація матриксу генерує біоактивні фрагменти, які здатні виступати сигналами запалення та хемотаксису, підтримуючи персистування інфільтрату. По-третє, зміна матриксу змінює гістоцитоархітектоніку для клітин, впливаючи на їх міграцію, функціонування та фенотип.

Фібробласти в умовах хронічного оксидативного і нітрозативного стресу демонструють фенотипічну пластичність: вони можуть активувати синтез колагену як елемент репарації, але також продукувати медіатори запалення й протеолітичні ферменти. Тому в нашому випадку на різних ділянках сполучнотканинної основи ясен може спостерігатися поєднання ознак розволокнення та локального ущільнення, що дискусійно відображає неоднорідність мікроциркуляції та локального цитокінового фону.

Окремо слід зазначити роль базальної мембрани як критичного маркера між епітеліальним пластом і стромою. При тривалому введенні комплексу ХХД її компоненти піддавались деградації, що порушувало полярність епітеліальних клітин, змінювало напрямки диференціювання та сприяло утворенню мікроерозій. Такі процеси пояснюють, чому навіть за наявності високої проліферативної активності епітеліальний шар залишався функціонально не активним.

Мастоцити є універсальними сенсорами тканинного стресу [22, 26, 146, 161, 166]. У нашому випадку зміна їх середньої кількості, активація та дегрануляція швидко змінювали мікросудинну проникність, посилювали набрякові процеси і запускали хемотаксис через вивільнення біогенних амінів, протеаз і цитокінів. Зміна їх кількості у різні терміни експерименту відображала

як ранню мобілізацію захисних механізмів, так і тривале формування тканинної реактивності, коли мастоцити стають учасниками підтримки хронічного запалення, чим створювали умови для подальшого ремоделювання ремоделювання структурних компонентів.

Дискусійно слід відзначити, що зміни середньої кількості мастоцитів не завжди прямо пропорційна інтенсивності їх функціональної активності. У частині випадків визначальним є не лише середнє значення цих імуннокомпетентних клітин, а й частка дегранульованих форм, ступінь зниження гранулярності, наявність периваскулярного скупчення. Тому морфологічні ознаки мікроциркуляторних порушень служать непрямим функціональним підтвердженням мастоцитарно-ендотеліальної взаємодії.

Плазмоцити є маркерами включення гуморальної ланки імунітету та тривалого антигенного навантаження [22, 26, 146, 161, 166]. Їх наростання в стромі ясен свідчить про те, що процес виходить за межі гострої або підгострої відповіді та набуває рис стійкої імунної перебудови. У дискусійному плані це означає, що навіть якщо первинний вплив зумовлений комплексом ХХД, подальша динаміка може підтримуватися вторинними механізмами, а саме, підвищенням проникності ендотеліального бар'єру, накопиченням тканинних продуктів розпаду, які підтримують антигенну стимуляцію.

Наведені нами зміни середніх показників інших імуннокомпетентних клітин ми інтерпретуємо як фазність: зміни середньої кількості макрофагів асоціюються з кліренсом тканинних продуктів, презентацією антигену та регуляцією процесів ремоделювання; зміни середньої кількості лімфоцитів з формуванням тривалої імунної відповіді та цитокінового профілю; зміни середньої кількості плазмоцитів з загостренням та підсиленням протеолітичного навантаження. Поєднання цих даних підкріплює наш висновок, що тривале введення лабораторним тваринам комплексу харчових добавок запускає самопідтримувальний каскад локальної імунної відповіді.

Комплексний підхід при проведенні нами експериментального дослідження: морфологічні, імуногістохімічні, морфометричні дослідження та

проведений статистичний аналіз, розглядаються, як взаємодоповнювані лінії доказів. Це дозволяє реконструювати ланцюг: мікроциркуляторні порушення → стромальний набряк і зміна матриксу → полегшення клітинної міграції та активація ефektorних популяцій → зміна регуляції проліферації епітелію (Кі-67) → вторинне посилення бар'єрної дисфункції та персистування запалених процесів (рис. 7. 1).

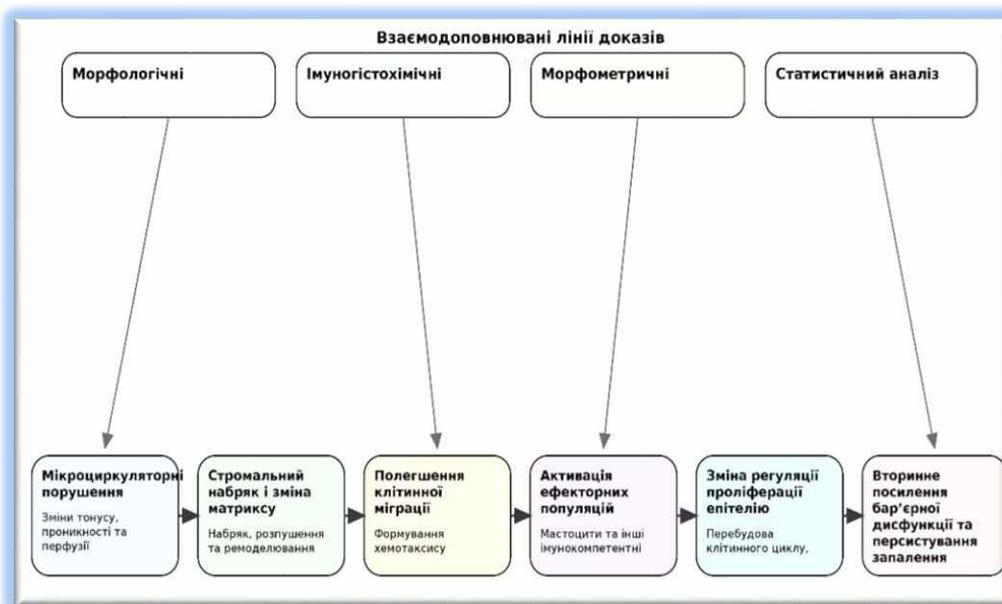


Рисунок 7. 1 – Послідовність компенсаторно-приспосувальний, регнеративних та дистрофічно-дегенеративних процесів у альвеолярній частині ясен при дії комплексу ХХД та їх підтвердження взаємопов'язаними методами.

На нашу думку, у цій моделі індекс проліферативної активності виконує роль індикатора розвитку компенсаторних процесів: він показує, наскільки тканини прикріпленої частини ясен вимушені активізувати темпи оновлення, щоб зберегти свою функціональну активність і цілісність. У нашому випадку можливо припустити, що коли стромальні зміни ще помірні, така компенсація може бути ефективною, а коли ж процеси гіпергідратації і матриксної перебудова прогресують, проліферація стає менш продуктивною тому зростає ризик хибної диференціації, порушення міжклітинних контактів і формування зон слабкої функціональної активності епітеліального шару в цілому.

Зворотний зв'язок також очевидний: бар'єрна недостатність слизової оболонки збільшує контакт тканин з мікробними продуктами та хімічними агентами, підсилює реакцію імунних клітин і, відповідно, збільшує локальний медіаторний тиск на стромально-судинний компонент. Це, на нашу думку, формує порочне коло, у межах якого навіть незначні первинні ушкодження можуть поступово перетворюватися на стійкий хронічний патологічний процес.

Отримані нами дані статистичного аналізу підсилюють доказовість висновків через статистичні порівняння і аналіз тенденцій, які не лише зафіксували відмінність між контролем і експериментальними групами, а й довели узгодженість змін між показниками різної природи.

У дискусійному ключі отримані дані статистичного аналізу ми трактуємо, як підтвердження фазності процесу. Якщо найвиразніші відмінності від контролю фіксуються вже на ранніх термінах то ми розцінювали це як аргумент на користь первинної чутливості структурних компонентів ясен до введення лабораторним тваринам комплексу ХХД. Максимальні відхилення які проявлялись на пізніх етапах підтверджувало кумулятивний характер ушкодження та поступовий перехід до хронізації.

Ще однією альтернативою є припущення про переважно системний токсичний ефект без локального компонента. Проте у пародонті локальна мікроекологія та контактна зона «епітелій–біоплівка» настільки значущі, що будь-яка системна дія майже неминуче модифікується місцевими факторами. Саме поєднання системного фону найкраще пояснює полікомпонентність морфологічного фенотипу.

Отже, критерій відбору інтерпретації у нашому дослідженні формує узгодженість між різними лініями доказів. Саме ця узгодженість забезпечує високий рівень аргументації і дозволяє переходити від опису ознак до обґрунтування механізмів.

Узагальнюючий аналіз отриманих експериментальних даних інтегрує результати і відображає динаміку змін у ранні (1–8 тижнів) та пізні (12–16 тижнів) терміни експерименту при тривалому впливі комплексу хімічних

харчових добавок. Нами встановлені взаємопов'язані ланки: (1) мікроциркуляторно-ендотеліальні порушення, (2) формування та еволюція клітинного інфільтрату в сполучнотканинній основі ясен з участю ефektorних імунних клітин (зокрема мастоцитів та плазмоцитів), (3) зміни проліферативної активності епітелію (Ki-67) як маркер напруженої регенерації, а також (4) біохімічні маркери оксидативно-нітрозативного стресу (МДА, нітрити), що відображають інтенсивність вільнорадикальних реакцій та дисбаланс антиоксидантного захисту, що узгоджується з даними [181-184].

У ранні терміни експерименту провідним морфофункціональним феноменом є ендотеліальна дисфункція гемомікроциркуляторного русла з підвищенням проникності мікросудин, що корелює зі стромальним набряком та мікроперфузійною нестабільністю. Такі зміни зумовлюють порушення трофіки, модифікацію позаклітинного матриксу та підвищують чутливість тканин до медіаторів запалення.

Клітинна реакція на ранніх етапах має характер ініціальної запальної відповіді: зростає щільність периваскулярних клітин, посилюється хемотаксис, з'являються ознаки активації ефektorних клітин. Для мастоцитів типовими є збільшення частки дегранульованих форм та локалізація поблизу мікросудин, що патогенетично узгоджується з їх здатністю посилювати судинні зміни через вивільнення гістаміну, протеаз та цитокінів [185, 186].

За морфометричними даними, у ранні терміни відзначається достовірна динаміка змін імунокомпетентних клітин у сполучнотканинній основі ясен ($p < 0,05$). У цей період плазмоцитарна ланка, як правило, ще не домінує, однак формується передумова до залучення гуморальної відповіді в подальші терміни.

Проліферативна активність епітелію (Ki-67) у ранні терміни відображає реактивну і компенсаторну регенерацію в умовах бар'єрного стресу. Типово реєструється розширення зони Ki-67-позитивних клітин у базальному шарі та поява поодиноких позитивних ядер у надбазальних відділах, що інтерпретується як «напружена регенерація» на тлі запалення [7].

Біохімічний профіль на ранніх термінах експериментального дослідження характеризується активацією вільнорадикальних процесів: підвищенням рівня МДА, як продукту ліпопероксидації та змінами метаболітів NO (нітритів), що відображає нітрозативний компонент стресу та дисрегуляцію ендотеліальних механізмів (достовірність змін, $p < 0,05$). Підвищення МДА узгоджується з даними, що вказують на його приріст при запальних ураженнях пародонта [181-183].

У пізні терміни експерименту (12–16 тижнів) домінує фенотип хронічного запалення з формуванням стійкого клітинного інфільтрату та структурною перебудовою тканин. Судинні порушення набувають стійкого характеру (персистуюча підвищена проникність, стаз і повнокров'я, мікротромбози), що підтримує тканинну гіпоксію та сприяє подальшій деградації матриксу.

Клітинний склад інфільтрату у пізні терміни відзначається зростанням частки клітин гуморальної ланки (плазмоцитів), що є морфологічним маркером хронізації та тривалого антигенного стимулу. Мастоцитарна реакція набуває характеру підтримувальної: зберігається висока активність дегрануляції та медіаторного впливу, що підсилює ангіопатичні зміни і фіброзно-ремоделювальні процеси [185, 186, 188].

Показники Ki-67 у пізні терміни слід інтерпретувати у контексті дисбалансу «пошкодження-відновлення». За умов тривалого запалення можливі два типові варіанти: (а) відносне зростання Ki-67, як відбиток персистуючої регенераторної напруги або (б) тенденція до зниження Ki-67, як ознака виснаження проліферативного потенціалу. Обидва варіанти узгоджуються з даними імуногістохімічних досліджень гінгівального епітелію при запальних ураженнях пародонта [187, 189].

Біохімічні маркери у пізні терміни демонструють закріплення оксидативно-нітрозативного дисбалансу: МДА залишається підвищеним порівняно з контролем, що відповідає даним метааналізів і клінічних спостережень при пародонтиті [182, 183]. Порушення метаболізму NO/нітритів може бути двовекторним: як віддзеркалення запальної індукції iNOS та

локального підвищення NO-похідних, так і наслідок зниження нітрат-редукційної здатності оральної мікробіоти при пародонтиті [184, 190].

Отримані результати узгоджуються з сучасними уявленнями про роль оксидативного стресу у патогенезі пародонтальних уражень: підвищення МДА розглядають як відтворюваний індикатор ліпопероксидації та запальної активності, який зростає при пародонтиті та корелює з клінічною тяжкістю [181-183]. Виявлені зміни нітритів та NO-похідних співвідносяться з даними про участь NO-системи у регуляції судинного тону, запальної відповіді та взаємодії з оральною мікробіотою; при пародонтиті описують як зміни рівнів NO-метаболітів у біологічних рідинах, так і порушення нітрат-редукційної функції орального мікробіому [184, 190].

Мастоцитарна активація, включно з дегрануляцією та медіаторним впливом на судини і матрикс, описана як важлива ланка підтримання запалення в яснах; зростання активності мастоцитів асоціюють із прогресуванням запальних змін і тяжкістю уражень [185, 186, 188]. Наявність та зростання плазмоцитів у пізні терміни відображає домінування хронічної антигенно-залежної відповіді та є типовою морфологічною ознакою хронізації.

Зміни Ki-67-експресії у гінгівальному епітелії в умовах запалення інтерпретують як прояви адаптивного переформатування клітинного циклу. Підвищення або перерозподіл Ki-67-позитивних клітин у тканинах пародонта описані в імуногістохімічних роботах і можуть відображати як компенсаторну регенерацію, так і «виснажувальний» режим при тривалому ушкодженні [187, 189].

Отримані результати та їх інтерпретацію можна звести до послідовності подій: 1) вплив комплексу харчових добавок → ендотеліальна дисфункція і підвищення проникності мікросудин; 2) стромальний набряк і мікроперфузійна нестабільність → зміна трофіки та матриксу; 3) активація ефекторних клітин (у т.ч. мастоцитів) → посилення судинних змін і хемотаксис; 4) формування стійкого інфільтрату та включення гуморальної ланки (плазмоцити) → хронізація; 5) зміна регуляції проліферації епітелію → напружена регенерація і

виснаження; б) закріплення порочного кола: бар'єрна недостатність — запалення — ремоделювання».



Рисунок 7. 2 – Послідовність реакцій у структурних компонентах прикріпленої частини ясен при тривалому введенні лабораторним тваринам комплексу ХХД

Такий синтез підкреслює головну дисертаційну тезу: отримані експериментальні дані свідчать про фазний, багаторівневий і самопідтримувальний характер перебудови тканин ясен при тривалому ксенобіотичному навантаженні комплексом ХХД.

Отже, дискусійний аналіз отриманих результатів у дисертаційній роботі даних свідчить, що тривале введення комплексу харчових добавок ініціює і підтримує багатокomпонентну перебудову тканин ясен, яка включає мікроциркуляторні порушення, ремоделювання сполучнотканинного матриксу, активацію та трансформацію клітинного складу інфільтрату, а також зміну проліферативної активності епітелію. Комплекс даних відображає фазний перехід від ранніх адаптаційно-компенсаторних реакцій до пізньої хронізації, що формує морфологічну основу для стійких пародонтальних порушень при тривалому ксенобіотичному навантаженні.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у визначенні особливостей структурної перебудови і морфофункціональних змін структурних компонентів альвеолярної частини ясен та встановлення ступеня адаптивних, дистрофічно-дегенеративних змін, розвитку компенсаторно-приспосувальних реакцій організму білих щурів за умов комплексного впливу хімічних харчових добавок (глутамату натрію, нітриту натрію, Понсо 4R) в експерименті.

До завдання 1.

1.1 Встановлено, що у тварин контрольної групи слизова оболонка прикріпленої частини ясен характеризується стабільними морфометричними параметрами: середня товщина епітелію – $(65,43 \pm 6,03)$ мкм, власної пластинки – $(114,55 \pm 9,63)$ мкм, а пошарова організація епітелію має сталі середні значення (роговий шар – $(2,71 \pm 0,15)$; зернистий – $(3,45 \pm 0,03)$; шипуватий – $(3,61 \pm 0,03)$; базальний – $(1,14 \pm 0,02)$). Визначено, що базові показники імуннокомпетентних клітин у складі стромы у контролі (середнє у 10 полях зору) становлять: макрофаги – $(2,12 \pm 0,19)$; лімфоцити – $(2,17 \pm 0,18)$; плазмоцити – $(2,19 \pm 0,20)$; мастоцити – $(2,23 \pm 0,12)$, що відображає фізіологічний рівень імунного гомеостазу тканин альвеолярної частини ясен.

1.2 Параметри ГМЦР у групі контролю є референтними. Артеріоли: середній загальний діаметр становив $(18,15 \pm 0,31)$; середній діаметр просвіту визначався на рівні $(12,80 \pm 0,18)$ мкм, середня товщина мікросудинної стінки становила $(2,67 \pm 0,23)$ мкм. Капіляри: середній загальний діаметр становив $(6,42 \pm 0,22)$ мкм; середній діаметр просвіту визначався на рівні $(4,30 \pm 0,23)$ мкм; середня товщина мікросудинної стінки становила $(1,06 \pm 0,04)$ мкм. Вenuли: середній загальний діаметр становив $(18,65 \pm 0,16)$ мкм; середній діаметр

просвіту визначався на рівні $(14,15 \pm 0,15)$; середня товщина мікросудинної стінки становила $(2,25 \pm 0,08)$ мкм.

До завдання 2.

2.1 Встановлено, що вже на ранніх термінах введення комплексу ХХД первинною мішенню ушкодження є епітелій ясен (переважно базальний і парабазальний шари), що супроводжується раннім пригніченням регенераторного потенціалу. Морфометрично визначено, що рання реакція має часову залежність: після 1 тижня товщина епітеліального шару зменшується у 1,35 рази ($p < 0,05$), і після 4 тижня зниження цього показника зберігається (у 1,13 рази; $p < 0,05$) на тлі тенденції до відновлення (зростання у 1,21 рази відносно 1 тижня; $p < 0,05$).

2.2 Визначено, що стромальний компонент у ранні терміни реагує протилежно до епітелію: товщина власної пластинки достовірно зростає у 1,56 рази ($p < 0,05$) вже після 1 тижня і залишається збільшеною у 1,56 рази після 4 тижня ($p < 0,05$), що підтверджує ранній розвиток структурної перебудови сполучної тканини.

2.3 Визначено, що на ранніх термінах експерименту виникає рання імунна реакція зі статистично значущим зростанням лімфоцитів після 1 тиждень (у 1,29 рази), плазмоцитів (у 1,25 рази) і особливо мастоцитів (у 2,13 рази; $p < 0,05$), тоді як макрофаги на цьому етапі не активувались. Після 4 тижня відмічено наростання ознак гуморальної, хронізуючої ланки: плазмоцити були вищими у 1,77 рази ($p < 0,05$), а макрофаги у 1,12 рази ($p < 0,05$). Це свідчить що на ранніх термінах експерименту комплекс ХХД запускає швидку запальну фазу з елементами гіперчутливості (провідна роль мастоцитів) з подальшим переходом до імунного переформатування із залученням фагоцитарної (макрофаги) та гуморальної ланки (плазмоцити).

До завдання 3.

3.1 З'ясовано, що на пізніх термінах вплив комплексу ХХД призводить до прогресуючої структурної перебудови епітелію, а після 8 тижня морфометрично фіксується збільшення товщини епітеліального шару у 1,23 рази

($p < 0,05$). Також відбувається стійке стромальне потовщення: товщина власної пластинки є більшою за контроль після 8 тижнів у 1,48 рази, після 12 тижнів у 1,44 рази та після 16 тижнів у 1,46 рази ($p < 0,05$).

3.2 Встановлено додатково, що на пізніх термінах зберігається з тенденцією до наростання запально-реактивна перебудова клітинного мікрооточення, зокрема зростання кількості мастоцитів після 12 тижнів у 2,34 рази ($p < 0,05$).

3.3 На пізніх термінах імунна перебудова набуває характеру стійкого, прогресуючого хронічного запалення з домінуванням специфічної та гуморальної відповіді. Макрофаги демонстрували помірне зростання: після 12 тижнів у 1,21 рази, після 16 тижнів у 1,34 рази ($p < 0,05$). Лімфоцити мали тенденцію до поступового наростання з піком після 16 тижня у 2,04 рази ($p < 0,05$). Найбільш виразно зростала плазмоцитарна ланка: після 12 тижнів у 3,09 рази, після 16 тижнів у 3,57 рази ($p < 0,05$), що відповідає тривалій антигенній стимуляції та напруженню місцевого імунного гомеостазу. Мастоцити також зростали: після 8 тижнів у 1,07 рази, після 12 тижнів у 2,34 рази ($p < 0,05$). Це свідчить, що при тривалому впливі комплексу ХХД формується стійкий хронічний імунозапальний процес у тканинах ясен з прогресуючим залученням клітинної відповіді (лімфоцити, макрофаги), чітким домінуванням гуморальної ланки (виражена плазмоцитарна інфільтрація) та підтримці мікросудинних та медіаторних механізмів запалення (мастоцити).

До завдання 4.

4.1 Визначено, що мікроциркуляторні порушення на ранніх термінах мають фазний характер: після 1 тижня капіляри звужуються (зменшення загального діаметра у 1,12 рази; $p < 0,05$), тоді як після 4 тижнів формується дилатація (зростання діаметра просвіту у 1,61 рази відносно контролю та у 1,74 рази відносно 1-го тижня; $p < 0,05$) із потовщенням мікросудинної стінки капілярів у 1,64 рази ($p < 0,05$).

4.2 Встановлено додатково, що венулярна ланка на 4-му тижні зберігає ознаки дисфункції відтоку: діаметр просвіту венул у порівнянні з контролем

зменшується у 1,03 рази ($p < 0,05$), а товщина їх стінки після 1 тижня зменшується у 1,13 рази ($p < 0,05$).

До завдання 5.

5.1 З'ясовано, що на пізніх термінах формуються стійкі розлади кровообміну в обмінній ланці ГМЦР: діаметр капілярів зменшується після 12 тижнів у 1,13 рази ($p < 0,05$) і після 16 тижнів у 1,07 рази ($p < 0,05$), що відображає хронізацію мікроциркуляторної недостатності. Також встановлено, що ємнісна та резистивна ланки демонструють фазні компенсаторні коливання: венули дилатують після 8 тижнів у 1,15 рази та після 16 тижнів у 1,19 рази ($p < 0,05$), а артеріоли дилатують після 12 тижнів у 1,09 рази та після 16 тижнів у 1,12 рази ($p < 0,05$).

До завдання 6.

6.1 Встановлено, що проліферативна активність епітелію ясен на ранніх термінах істотно пригнічується: після 1 тижня середня кількість Ki-67-імуннопозитивних клітин є нижчою у 1,59 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$). Визначено, що після 4 тижня зберігаються ознаки зниження репаративного потенціалу (описано як поодинокі Ki-67-позитивність у базальних відділах епітелію), що узгоджується з морфометричною динамікою змін у епітеліальному шарі.

До завдання 7.

7.1 Встановлено, що на пізніх термінах проліферативна активність епітелію має характер реактивної перебудови: після 8 тижнів кількість Ki-67-імуннопозитивних клітин зростає у 1,47 рази ($p < 0,05$), а після 12 тижнів – у 1,88 рази ($p < 0,05$) відносно контролю. Подальша динаміка проліферації характеризується хвилеподібністю (реактивне підвищення з наступною тенденцією до редукції відносно попереднього терміну), що узгоджується з фазністю мікроциркуляторних змін.

До завдання 8.

8.1 Встановлено, що тривале введення лабораторним тваринам комплексу хімічних харчових добавок на тлі нітритної інтоксикації супроводжується

наростанням оксидативного стресу в тканинах прикріпленої частини ясен, що проявляється статистично значущими змінами концентрації МДА у динаміці експерименту.

8.2 Доведено, що нітрозативне навантаження у тканинах ясен зростає паралельно із процесами ліпопероксидації: концентрація нітритів достовірно перевищує контрольні значення на ранніх термінах і досягає максимальних рівнів на 12-16 тижнях, що відповідає формуванню стійкої нітритної інтоксикації.

8.3 Обґрунтовано фазний характер змін біохімічних маркерів (рання активація, відносна компенсація на 4-8 тижнях і декомпенсація на 12-16 тижнях), що відображає виснаження антиоксидантно-детоксикаційних механізмів за умов тривалого токсичного впливу при введенні лабораторним тваринам комплексу ХХД.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

З урахуванням отриманих морфологічних, морфометричних, імуногістохімічних та біохімічних результатів дослідження рекомендується впроваджувати комплекс заходів, спрямованих на зниження ризиків для тканин пародонта при тривалому вживанні продуктів із хімічними харчовими добавками, шляхом удосконалення регуляторних підходів, організації медико-профілактичної роботи та підвищення відповідальності виробників щодо складу і маркування харчових продуктів. А саме:

1. Рекомендується органам державної влади забезпечити перегляд і актуалізацію нормативно-правових вимог щодо комбінованого застосування харчових добавок із фокусом на оцінку їх сукупної дії, посилення критеріїв безпечності та розроблення механізмів запобігання небажаним комбінаціям у рецептурах харчових продуктів.

2. Рекомендується органам державної влади та установам громадського здоров'я впровадити системний моніторинг харчових продуктів і споживчих практик із використанням уніфікованих підходів до оцінки потенційних ризиків, включно з інформаційно-просвітницькими заходами щодо обмеження надмірного та тривалого споживання продуктів із харчовими добавками.

3. Рекомендується закладам практичної охорони здоров'я, а саме стоматологічній службі, застосовувати профілактичний підхід до груп ризику, що передбачає скринінг ознак ураження тканин пародонта, персоналізоване консультування щодо харчових звичаїв та включення дієтологічної корекції до комплексних програм профілактики і лікування.

4. Рекомендується виробникам харчових продуктів оптимізувати рецептури з метою мінімізації потенційно несприятливих комбінованих ефектів харчових добавок, запроваджуючи принципи технологічної достатності, внутрішній контроль стабільності складу та оцінку безпечності сумішей добавок на етапі розроблення продукції.

5. Рекомендується виробникам харчових продуктів і контролюючим органам забезпечити підвищення прозорості для споживача шляхом чіткого маркування наявності харчових добавок і посилення інформування про доцільність помірному споживання, зокрема для осіб із підвищеною чутливістю або наявними супутніми захворюваннями.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. WHO. Food additives: facts and health risks. Geneva: WHO; 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-additives>.
2. European Union. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives. Strasbourg: European Union; 2008. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32008R1333>.
3. Bilash SM. Morphometric characteristics of pyloric gastric glands at experimental acute gastritis and after administration of 'platexplacental' medication on the background of experimental acute gastritis. Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2013;23(1):84-90.
4. Bilash SM, Koptev MM, Vynnyk NI, Pronina OM, Shylkina LM. Inflammation-related morphological alterations in the microvasculature. Act. Probl. of the Modern Med. 2021;21(1):155-159. DOI: 10.31718/2077-1096.21.1.155.
5. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. A measure of the effect of complex of food additives on rats adaptive responses. World of Medicine and Biology. 2020;1(71):232-235. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-232-235.
6. Food Standards Agency. Approved additives and E numbers. London: Food Standards Agency; 2025. 10 p.
7. Смоляр ВІ. Сучасні проблеми використання харчових добавок. Проблеми харчування. 2009;1-2:5-10.
8. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 45 Вимоги до харчових ароматизаторів. Київ: Міністерство охорони здоров'я України; 2024. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0119-24#n21>.
9. Рудька АВ, Гецько НВ, Криницька ІЯ. Токсичний вплив глутамату натрію на живий організм. Медична та клінічна хімія. 2017;(1):119-127. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2017.v0.i1.7685.

10. Герасименко ЄВ. Диференційований підхід до індивідуальної гігієни у людей з різним стоматологічним статусом. *Новини стоматології*. 2010;3:33-34.
11. Kaplan ZM, Hrynyn VM, Kycha DY. Medical and social foundations for the formation of youth dental health. *Stomatoloh*. 2008;8:5-16.
12. Тілігузіна НА, Кузембаєва МО, Пустовіт ОІ. Куріння і парадонтит. *Сучасна стоматологія*. 2010;3:52-54.
13. Buhorkov IV. Udovletvorennost naseleniya kachestvom y assortymentom stomatolohycheskykh usluh. *Ukraina. Zdorovia natsii*. 2012;1:70-74.
14. Hordyenko, S. Problemy y stratehyu razvytyia stomatolohycheskoi pomoshchy v Ukrayne. *Kyyiv: Health-ua.com*; 2018. Dostupno: <https://health-ua.com/article/37268-problemy-istrategii-razvitiya-stomatologicheskoy-pomoshi-vukraine>.
15. Остапко ОІ. Стан тканин пародонта у дітей та підлітків як індикатор стану довкілля. *Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця*. 2006;3:103-106.
16. Homenko LA, Bidenko NV, Ostapko EI. Zabolevaniya parodonta u lits molodogo vozrasta: problema riska i diagnostiki. *Stomatolog*. 2006;1-2:54-58.
17. Хоменко ЛО, Біденко НВ, Остапко ОІ, Голубєва ІМ. Дитяча пародонтологія: стан проблем у світі та Україні. *Новини стоматології*. 2016;3(88):67-71.
18. Моїсеєнко РА, Квашніна ЛВ, Залеська ВВ, Педан ВБ. Ситуаційний аналіз системи надання медичної допомоги дітям шкільного віку в Україні. *Перінатологія і педіатрія*. 2009;1:10-22.
19. Каськова ЛФ, Батіг ВМ, Абрамчук П. Стан ротової порожнини та профілактика стоматологічних захворювань у підлітків, які навчаються у різних закладах освіти за різними формами навчання (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2017;2(82):137-43.
20. Круть АГ, Горачук ВВ. Стан здоров'я порожнини рота населення окремих регіонів України. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2022;26(2):302-306.

21. Дудар ДВ. Діагностика, лікування і профілактика уражень слизової оболонки ротової порожнини у хворих на целиакію. Київ; 2013. 20 с.
22. Іщенко ВВ. Підвищення ефективності ранньої діагностики і лікування передракових захворювань слизової оболонки порожнини рота. Полтава: ВДНЗУ «УМСА»; 2013. 22 с.
23. Bennet TK, Lensen AS, Kimball A. Oral diseases: prevalence and social factors. *J. Am. Med. Assoc.* 2013;293:280-302.
24. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Microbiol.* 2006;43:5721-5732.
25. Petersen PE, Ogawa H. Strengthening the Prevention of Periodontal Disease: The WHO Approach. *J Periodontol.* 2005 Dec;76(12):2187-93. DOI: 10.1902/jop.2005.76.12.2187.
26. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997 Jun;14:9-11. DOI: 10.1111/j.1600-0757.1997.tb00189.x.
27. Мазур ІП, Передрій ВА, Дулько СВ. Фармакологічні засоби для місцевого лікування тканин пародонту. *Sovremennaya stomatologiya.* 2010;5:47-52.
28. Тончева КД. Біоплівка в стоматології. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2015;4(52):338-343.
29. Dahlén G, Ingar NEF, Ingar O, Dahlgren U. *Oral Microbiology and Immunology.* 1st e-book ed. Copenhagen: Munksgaard Danmark; 2012. 333 p.
30. Снігир НВ, Сабадаш ВЄ. Роль *Helicobacter pylori* в етіопатогенезі хвороб шлунково-кишкового тракту. *Ліки України.* 2019;2(228):13-16. DOI: 10.37987/1997-9894.2019.2(228).183061.
31. Линовицька ОВ. Вибір антибактеріальних препаратів у комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, асоційовану з *Helicobacter pylori* [автореферат]. К.: Національний медичний університет ім. ОО Богомольця; 2001. 20 с.

32. Кашівська РС. Стан тканин пародонта у хворих на генералізований пародонтит при захворюваннях гепатобіліарної системи та обґрунтування медикаментозної корекції виявлених порушень [дисертація]. Івано-Франківськ: ІФНМУ; 2016. 204 с.

33. Intan Suhana MA, Farha A, Hassan BM. Inflammation of the Gums. *Malays Fam Physician*. 2020 Mar 18;15(1):71-73.

34. Preshaw PM. Detection and diagnosis of periodontal conditions amenable to prevention. *BMC Oral Health*. 2015;15(1):S5. DOI: 10.1186/1472-6831-15-S1-S5.

35. Murakami S, Mealey BL, Mariotti A, Chapple ILC. Dental plaque-induced gingival conditions. *J Periodontol*. 2018 Jun;89(1):S17-S27. DOI: 10.1002/JPER.17-0095.

36. Highfield J. Diagnosis and classification of periodontal disease. *Aust Dent J*. 2009 Sep;54(1): S11-26. DOI: 10.1111/j.1834-7819.2009.01140.x.

37. Шевчук ММ. Поширеність і структура хвороб тканин пародонта хворих стаціонару львівської обласної клінічної лікарні залежно від віку. *Український стоматологічний альманах*. 2018;4:16-21.

38. Гасюк НВ, Єрошенко ГА. Морфометрична характеристика плоского зроговіваючого епітелію ясен людини. *Світ медицини та біології*. 2009;3:48-50.

39. Радчук ВБ, Гасюк НВ, Гасюк ПА. Особливості реактивних змін клітинного складу ясен у динаміці клінічних спостережень залежно від виду одонтопрепарування під металокерамічні конструкції. *Клінічна Стоматологія*. 2019;4:69-75.

40. Bilash SM, Oleksienko VV, Pronina OM, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, Donchenko SV, et al. Remodelling of morphological and functional parameters of the gums and elements of the haemomicrocirculatory bed under the influence of food additives complex. *World of Medicine and Biology*. 2024;3(89):199-203.

41. Гасюк НВ. Характеристика морфометричних показників епітеліоцитів вільної частини ясен. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2009;9:162-164.

42. Гасюк НВ. Патогенетичні механізми цитологічної перебудови слизової оболонки порожнини рота у хворих на генералізований пародонтит. Вісник наукових досліджень. 2015;1:63-66.

43. Nanci A, Bosshardt DD. Structure of periodontal tissues in health and disease. *Periodontol 2000*. 2006;40:11-28.

44. Liang Y, Shakya A, Liu X. Biomimetic tubular matrix induces periodontal ligament principal fiber formation and inhibits osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2022;14:36451-36461.

45. Shokrani P, Hashemi A, Bostan Shirin M, Oskui IZ. Effect of geometric dimensions and material models of the periodontal ligament in orthodontic tooth movement. *Orthod. Craniofac Res*. 2020;23:404-412.

46. Wu B, Li N, Liu M, Cheng K, Jiang D, Yi Y, et al. Construction of human periodontal ligament constitutive model based on collagen fiber content. *Materials (Basel)*. 2023 Oct 6;16(19):6582. DOI: 10.3390/ma16196582.

47. Ovy EG, Romanyk DL, Flores Mir C, Westover L. Modelling and evaluating periodontal ligament mechanical behaviour and properties: A scoping review of current approaches and limitations. *Orthod Craniofac Res*. 2022 May;25(2):199-211. DOI: 10.1111/ocr.12527.

48. Eisner LE, Rosario R, Andarawis-Puri N, Arruda EM. The role of the non-collagenous extracellular matrix in tendon and ligament mechanical behavior: A review. *J Biomech Eng*. 2022 May 1;144(5):050801. DOI: 10.1115/1.4053086.

49. Connizzo BK, Sun L, Lacin N, Gendelman A, Solomonov I, Sagi I, et al. Nonuniformity in periodontal ligament: Mechanics and matrix composition. *J Dent Res*. 2021 Feb;100(2):179-186. DOI: 10.1177/0022034520962455.

50. Zhou J, Song Y, Shi X, Lin J, Zhang C. A new perspective: Periodontal ligament is a viscoelastic fluid biomaterial as evidenced by dynamic shear creep experiment. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021 Jan;113:104131. DOI: 10.1016/j.jmbbm.2020.104131.

51. Zhou J, Song Y, Shi X, Zhang C. Tensile creep mechanical behavior of periodontal ligament: a hyper-viscoelastic constitutive model. *Comput Methods Programs Biomed.* 2021 Aug;207:106224. DOI: 10.1016/j.cmpb.2021.106224.

52. de Jong T, Bakker AD, Everts V, Smit TH. The intricate anatomy of the periodontal ligament and its development: Lessons for periodontal regeneration. *J Periodontal Res.* 2017 Dec;52(6):965-974. DOI: 10.1111/jre.12477.

53. Li M, Zhang C, Yang Y. Effects of mechanical forces on osteogenesis and osteoclastogenesis in human periodontal ligament fibroblasts. *Bone Joint Res.* 2019 Feb 2;8(1):19-31. DOI: 10.1302/2046-3758.81.BJR-2018-0060.R1.

54. Huang H, Yang R, Zhou YH. Mechanobiology of periodontal ligament stem cells in orthodontic tooth movement. *Stem Cells Int.* 2018 Sep 17;2018:6531216. DOI: 10.1155/2018/6531216.

55. Zhong J, Pierantoni M, Weinkamer R, Brumfeld V, Zheng K, Chen J, et al. Microstructural heterogeneity of the collagenous network in the loaded and unloaded periodontal ligament and its biomechanical implications. *J Struct Biol.* 2021 Sep;213(3):107772. DOI: 10.1016/j.jsb.2021.107772.

56. Guo H, Bai X, Wang X, Qiang J, Sha T, Shi Y, et al. Development and regeneration of periodontal supporting tissues. *Genesis.* 2022 Sep;60(8-9):e23491. DOI: 10.1002/dvg.23491.

57. Naruishi K. Biological roles of fibroblasts in periodontal diseases. *Cells.* 2022 Oct 24;11(21):3345. DOI: 10.3390/cells11213345.

58. Ho SP, Kurylo MP, Fong TK, Lee SS, Wagner HD, Ryder MI, et al. The biomechanical characteristics of the bone-periodontal ligament-cementum complex. *Biomaterials.* 2010 Sep;31(25):6635-46. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2010.05.024.

59. Liu M, Wu B, Yang F, Jiang D, Izadikhah I, Chen Y, et al. Understanding the hierarchical structure of collagen fibers of the human periodontal ligament: Implications for biomechanical characteristics. *Acta Biomater.* 2024 Oct 15;188:253-265. DOI: 10.1016/j.actbio.2024.09.016.

60. Liang Y, Hu Z, Chang B, Liu X. Quantitative characterizations of the Sharpey's fibers of rat molars. *J Periodontal Res.* 2020 Apr;55(2):307-314.

61. Iwayama T, Sakashita H, Takedachi M, Murakami S. Periodontal tissue stem cells and mesenchymal stem cells in the periodontal ligament. *Jpn Dent Sci Rev.* 2022 Nov;58:172-178. DOI: 10.1016/j.jdsr.2022.04.001.

62. He W, Fu Y, Yao S, Huang L. Programmed cell death of periodontal ligament cells. *J Cell Physiol.* 2023 Aug;238(8):1768-1787. DOI: 10.1002/jcp.31091.

63. Ripamonti U, Petit JC. Bone morphogenetic proteins, cementogenesis, myoblastic stem cells and the induction of periodontal tissue regeneration. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(5-6):489-99. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.10.016.

64. Wen X, Pei F, Jin Y, Zhao Z. Exploring the mechanical and biological interplay in the periodontal ligament. *Int J Oral Sci.* 2025 Apr 2;17(1):23. DOI: 10.1038/s41368-025-00354-y.

65. Ripamonti U, Petit JC, Teare J. Cementogenesis and the induction of periodontal tissue regeneration by the osteogenic proteins of the transforming growth factor- β superfamily. *J Periodontal Res.* 2009 Apr;44(2):141-52. DOI: 10.1111/j.1600-0765.2008.01158.x.

66. Сирцов ВК, Сулаєва ОН, Зідрашко ГА, Алієва ЕГ, Потоцька ЕИ, Макеева ЛВ, та ін. Закладка, розвиток, прорізування зубів. Запоріжжя: ЗДМУ; 2015. 51 с.

67. Foster BL. On the discovery of cementum. *J Periodontal Res.* 2017;52(4):666-685. DOI: 10.1111/jre.12444.

68. Arzate H, Zeichner-David M, Mercado-Celis G. Cementum proteins: role in cementogenesis, biomineralization, periodontium formation and regeneration. *Periodontol 2000.* 2015;67(1):211-233. DOI: 10.1111/prd.12062.

69. Mazur IP, Suprunovych IM, Savosko SI, Novoshytskyy VYe. Pathomorphological changes of the root cementum of the teeth against the background of infectious-inflammatory processes. *World of Medicine and Biology.* 2021;4(78):85-90.

70. Yamamoto T, Hasegawa T, Yamamoto T, Hongo H, Amizuka N. Histology of human cementum: Its structure, function, and development. *Jpn Dent Sci Rev.* 2016 Aug;52(3):63-74. DOI: 10.1016/j.jdsr.2016.04.002.

71. Nuñez J, Vignoletti F, Caffesse RG, Sanz M. Cellular therapy in periodontal regeneration. *Periodontol 2000*. 2019 Feb;79(1):107-116. DOI: 10.1111/prd.12250.
72. Zhang M, Yu Y, He D, Liu D, Zhou Y. Neural regulation of alveolar bone remodeling and periodontal ligament metabolism during orthodontic tooth movement in response to therapeutic loading. *J World Fed Orthod*. 2022 Oct;11(5):139-145. DOI: 10.1016/j.ejwf.2022.08.003.
73. Alghamdi H, Jansen J. *Dental Implants and Bone Grafts: Materials and Biological Issues*. Sawston: Woodhead Publishing; 2020. Chapter 1, Alveolar bone science: structural characteristics and pathological changes; p. 1-22.
74. Monje A, Chan HL, Galindo-Moreno P, Elnayef B, Suarez-Lopez del Amo F, Wang F, et al. Alveolar Bone Architecture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2015 Nov;86(11):1231-48. DOI: 10.1902/jop.2015.150263.
75. McGeorge JR. Mercurial Stomatitis. *The Journal of the American Dental Association (1922)*. 1935;22(1):60-64.
76. Foreman JM. Mercurial Stomatitis. *BMJ Military Health*. 1923;40:364-367.
77. El-Said KF, El-Ghamry AM, Mahdy NH, El-Bestawy NA.. Chronic occupational exposure to lead and its impact on oral health. *J Egypt Public Health Assoc*. 2008;83(5-6):451-66.
78. Kuzmanović Radman I, Adriana Arbutina A. The influence of lead on gingiva and periodontal tissue. *Serbian Dental Journal*. 2023;70(4):189-195.
79. Tort B, Choi YH, Kim EK, Jung YS, Ha M, Song KB, Lead exposure may affect gingival health in children. *BMC Oral Health*. 2018 May 4;18(1):79. DOI: 10.1186/s12903-018-0547-x.
80. Felsher IM, Jones KK. The Prevention of Bismuth Gingivitis by the Use of Sodium Hexametaphosphate. *Journal of Investigative Dermatology*. 1941;4(2):135-142.
81. Lebourg L. Clinical forms of stomatitis caused by bismuth and therapy of syphilis. *Rev. de Stomat*. 1937;39:437.

82. Shnaider SA, Skyba VY, Skyba OV, Babenya HO, Varzhapetian SD. The state of oral mucosa in patients with type 2 diabetes. *Med. perspekt.* 2020;25(3):153-60.
83. Klenovska SV. Comparative aspects of candidiasis in patients with diabetes mellitus. *East European Science Journal.* 2018;9(37(2)):22-26.
84. Carneiro VL, Fraiz FC, Ferreira Fde M, Pintarelli TP, Oliveira AC, Boguszewski MC. The influence of glycemic control on the oral health of children and adolescents with diabetes mellitus type 1. *Arch Endocrinol Metab.* 2015 Dec;59(6):535-40. DOI 10.1590/2359-3997000000117.
85. Tsytoivskyi MN. Statistical, clinical and morpho-logical aspects of the flow of cerebral diabetes to the camp of the heart-ship system. *Naukovyi visnyk Uzhgo-rodskogo universytetu.* 2017;1(55):168-77.
86. Costa AL, Silva BMA, Soares R, Mota D, Alves V, Mirante A, et al. Type 1 diabetes in children is not a predisposing factor for oral yeast colonization. *Medical Mycology.* 2017;55:358-367.
87. Harrandah A, Bahatheq J, Mandourah M, Kaki W, Alandonisi A, Subahi M, et al. Effect of different types of smoking on oral health and on cellular changes in oral mucosa. *Saudi Dent J.* 2024 Jun;36(6):880-886. DOI: 10.1016/j.sdentj.2024.03.018.
88. Ogden GR, Cowpe JG, Green MW. Quantitative exfoliative cytology of normal buccal mucosa: effect of smoking. *J. Oral. Pathol. Med.* 1990;19(2):53-55.
89. Асташенкова СО, Бессараб ГІ. Вплив куріння на ротову порожнину. Зб. тез доповідей 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю Актуальні питання сучасної медицини та фармації; 2023 Трав 25-26; Запоріжжя. Запоріжжя: ЗДМФУ; 2023. с. 75.
90. Ivoš A, Matošić A, Gradiški IP, Orlović I. The Effects of Alcohol on Oral Health. Review. *Archives of Psychiatry Research.* 2019;55:61-70. DOI: 10.20471/may.2019.55.01.05.
91. Priyanka K, Sudhir KM, Reddy VCS, Kumar RK, Srinivasulu G. Impact of Alcohol Dependency on Oral Health - A Cross-sectional Comparative Study. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):ZC43-ZC46. DOI: 10.7860/JCDR/2017/26380.10058.

92. Кравець ОВ, Єхалов ВВ, Самойленко АВ, Романюта ІА. Вплив алкозалежності на здоров'я порожнини рота. Proceedings of the III International Scientific and Practical Conference Theoretical and practical aspects of science; 2023 Jan 16-17; Prague, Czech Republic: InterSci; 2023. s. 63-69.

93. Gunnars K. Are Nitrates and Nitrites in Foods Harmful? San Francisco: Healthline; 2020. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/are-nitrates-and-nitrites-harmful#bottom-line>

94. Sato S, Suzuki T. Effect of monosodium glutamate on the oral mucosa. Food Science and Technology Research. 2009;15(3):343-347.

95. Khan M, Khan S. Effects of dietary factors on dental caries and oral health. Journal of Dental Research. 2021;49(3):237-244.

96. Oleksiienko VV, Bilash SM. Morphological changes in the arterioles of the haemomicrocirculatory bed of the gingival mucosa under prolonged exposure to food additives. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;3(170):412-416.

97. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS); Mortensen A, Aguilar F, Crebelli R, Di Domenico A, Dusemund B, Frutos MJ, et al. Re-evaluation of glutamic acid (E620), sodium glutamate (E621), potassium glutamate (E622), calcium glutamate (E623), ammonium glutamate (E624) and magnesium glutamate (E625) as food additives. EFSA J. 2017;15(7):e04910. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4910.

98. Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. Diabetes Obes Metab. 2021;23(1):3-16. DOI: 10.1111/dom.14290.

99. Ukwo SP, Udo II, Ndaeyo N. Food Additives: Overview of Related Safety Concerns. Food Sci Nutr Res. 2022;5(1):1-10.

100. Руцька АВ, Гецько НВ, Криницька ІЯ. Токсичний вплив глутамату натрію на живий організм (огляд літератури). Медична та клінічна хімія. 2017;19(1):119-127.

101. Мустафіна ГМ, Старченко ІІ, Кока ВМ, Лукачина ЄІ, Черняк ВВ. Сучасні уявлення про вплив окремих харчових добавок на організм людини. Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(73):194-198.

102. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29(1):S3-S14. DOI: 10.1002/2327-6924.1251.

103. Salame C, Javaux G, Sellem L, Viennois E, de Edelenyi FS, Agaësse C, et al. Food additive emulsifiers and the risk of type 2 diabetes: analysis of data from the NutriNet-Santé prospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2024;12(5):339-349.

104. Urrutia-Pereira M, Fogelbach GG, Chong-Neto HJ, Solé D. Food additives and their impact on human health. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2025 Mar 1;53(2):26-31. DOI: 10.15586/aei.v53i2.1149.

105. Cox S, Sandall A, Smith L, Rossi M, Whelan K. Food additive emulsifiers: a review of their role in foods, legislation and classifications, presence in food supply, dietary exposure, and safety assessment. *Nutr Rev.* 2021;79:726-41.

106. Niaz K, Zaplatic E, Spoor J. Extensive use of monosodium glutamate: A threat to public health? *EXCLI J.* 2018;17:273-278. DOI: 10.17179/excli2018-1092.

107. Tanaka S, Yoneoka D, Ishizuka A, Adachi M, Hayabuchi H, Nishimura T, et al. Modelling of salt intake reduction by incorporation of umami substances into Japanese foods: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2023;23(1):516. DOI: 10.1186/s12889-023-15322-6.

108. Morita R, Ohta M, Umeki Y, Nanri A, Tsuchihashi T, Hayabushi H. Effect of Monosodium Glutamate on Saltiness and Palatability Ratings of Low-Salt Solutions in Japanese Adults According to Their Early Salt Exposure or Salty Taste Preference. *Nutrients.* 2021;13(2):577. DOI: 10.3390/nu13020577.

109. Satoh-Kuriwada S, Shoji N, Miyake H, Watanabe C, Sasano T. Effects and Mechanisms of Tastants on the Gustatory-Salivary Reflex in Human Minor Salivary Glands. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 31;2018:3847075. DOI: 10.1155/2018/3847075.

110. Wang W, Zhou X, Liu Y. Characterization and evaluation of umami taste: A review. *Trends in Analytical Chemistry*. 2020;127:115876. DOI: 10.1016/j.trac.2020.115876.
111. Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J*. 2016;88(6):70-5. DOI: 10.15407/ubj88.06.070.
112. Chakraborty SP. Patho-physiological and toxicological aspects of monosodium glutamate. *Toxicol Mech Methods*. 2019;29(6):389-396. DOI: 10.1080/15376516.2018.1528649.
113. Thongsepee N, Martviset P, Chantree P, Sornchuer P, Sangpairoj K, Prathaphan P, et al. Daily consumption of monosodium glutamate pronounced hypertension and altered renal excretory function in normotensive and hypertensive rats. *Heliyon*. 2022;8(10):10972. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022. e10972.
114. Dong Y, Xuexiu J, Mengyuan D, Han F, Shi F, Tanikawa H, et al. Life cycle assessment of cleaner production measures in monosodium glutamate production: A case study in China. *Journal of Cleaner Production*. 2020;270:122-126. DOI: 10.1016/j.jclepro.2020.122126.
115. Othman SI, Jumah MB. Histomorphological Changes in Monosodium Glutamate Induced Hepato-renal Toxicity in Mice. *International Journal of Pharmacology*. 2019;15(4):449-456.
116. Magerowski G, Giacona G, Patriarca L, Papadopoulos K, Garza-Naveda P, Radziejowska J, et al. Neurocognitive effects of umami: association with eating behavior and foodchoice. *Neuropsychopharmacology*. 2018;43(10):2009-2016.
117. Benbow T, Teja F, Sheikhi A, Exposto FG, Svensson P, Cairns BE. Peripheral N-methyl-D-aspartate receptor activation contributes to monosodium glutamate-induced headache but not nausea behaviours in rats. *Scientific reports*. 2022;12:13894. DOI: 10.1038/s41598-022-18290-w.
118. Kouzuki M, Taniguchi M, Suzuki T, Nagano M, Nakamura S, Katsumata Y, et al. Effect of monosodium L-glutamate (umami substance) on cognitive function

in people with dementia. *Eur J Clin Nutr.* 2019;73(2):266-275. DOI: 10.1038/s41430-018-0349-x.

119. Donchenko SV, Kumar JS. Morphometric changes in the wall thickness of medullas arterioles of the rats adrenal glands after the influence of a food additive complex. *Bulletin of problems biology and medicine.* 2023;2(169)(addition):6. DOI 10.29254/2523-4110-2023-2-169/addition-6.

120. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Efficacy of *Coccinia grandis* against monosodium glutamate induced hepatocardiac anomalies by inhibiting NF-kB and caspase 3 mediated signalling in rat model. *Hum Exp Toxicol.* 2021;40(11):1825-51. DOI: 10.1177/09603271211010895.

121. Oluwole DT, Oladipupo SE, Ajayi LO, Alabi OD, Amos V, Akanbi G, et all. Disruptive consequences of monosodium glutamate on male reproductive function: A review *Current Research in Toxicology.* 2024;6:100148. DOI: 10.1016/j.crttox.2024.100148.

122. Rahimi AF, Baradaran R, Ghandy N, Jalali M, Reza Nikravesh M, Soukhtanloo M. Effects of monosodium glutamate on apoptosis of germ cells in testicular tissue of adult rat: An experimental study. *Int J Reprod Biomed.* 2019;28(17(4)):261-70. DOI: 10.18502/ijrm.v17i4.4551.

123. Kayode OT, Rotimi DE, Kayode AAA, Olaolu TD, Adeyemi OS. Monosodium Glutamate (MSG)-Induced Male Reproductive Dysfunction: A Mini Review. *Toxics.* 2020;8:7. DOI: 10.3390/toxics8010007.

124. Mondal M, Sarkar K, Nath PP, Paul G. Monosodium glutamate suppresses the female reproductive function by impairing the functions of ovary and uterus in rat. *Environ Toxicol.* 2018;33(2):198-208. DOI: 10.1002/tox.22508.

125. Mahfoudh AM, Abdulghani SA, Sareh K, Mohammed AA. Effect of monosodium glutamate on serum sex hormones and uterine histology in female rats along with its molecular docking and in-silico toxicity. *Heliyon.* 2022;8(10):e10967. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10967.

126. Ferrari A, Rustichelli C, Baraldi C. Glutamate receptor antagonists with the potential for migraine treatment. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26:1321-1330. DOI: 10.1080/13543784.2017.1395411.

127. Harapko T, Mateshuk-Vatseba L. Effects of MSG on the lymph nodes of the albino rat: ultrastructural and morphometric studies. *Eur J Anat*. 2021;25(1):75-81.

128. Bawaskar HS, Bawaskar PH, Bawaskar PH. Chinese Restaurant Syndrome. *Indian J Crit Care Med*. 2017;21(1):49-50. DOI: 10.4103/0972-5229.198327.

129. Hernández Bautista RJ, Mahmoud AM, Königsberg M, López Díaz Guerrero NE. Obesity: Pathophysiology, monosodium glutamate induced model and anti-obesity medicinal plants. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:503-16. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.12.108.

130. Донченко СВ, Білаш СМ, Олійніченко ЯО, Олексієнко ВВ, Мамай ОВ. Імуногістохімічна характеристика надниркових залоз білих щурів контрольної групи тварин. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю Теорія та практика сучасної морфології; 2024 Лист 6-8; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 46-47.

131. Salsinha AS, Rodríguez-Alcalá LM, Relvas JB, Pintado ME. Fatty acids role on obesity induced hypothalamus inflammation: From problem to solution - A review. *Rts Trends Food Sci Technol*. 2021;112:592-607. DOI: 10.1016/j.tifs.2021.03.042.

132. Морозова ЛП. Харчова добавка глутамат натрію (E621): перспективи застосування в харчовій промисловості та вплив на організм людини. *Продовольчі ресурси*. 2023;11(20):61-71. DOI: 10.31073/foodresources2023-20-07.

133. Wang CX, Zhang Y, Li QF, Sun HL, Chong HL, Jiang JX, et al. The Reproductive Toxicity of Monosodium Glutamate by Damaging GnRH Neurons Cannot Be Relieved Spontaneously Over Time. *Drug Design, Development and Therapy*. 2021;15:3499-3508. DOI: 10.2147/DDDT.S318223.

134. Донець ІМ, Єрошенко ГА, Григоренко АС, Шевченко КВ, Кінаш ОВ. Особливості теоретичного обґрунтування та значення впливу нітриту натрію та

понсо 4R на органи дихальної системи. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2021;21(4(76)):173-177. DOI: 10.31718/2077-1096.21.4.173.

135. Sriboonyong T, Kawamatawong T, Sriwantana T, Srihirun S, Titapiwatanakun V, Vivithanaporn P, et al. Efficacy and safety of inhaled nebulized sodium nitrite in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2021;66:1-6. DOI: 10.1016/j.pupt.2020.101984.

136. Ячмінь АІ, Єрошенко ГА, Білаш СМ, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Ваценко АВ, та ін. Вплив консервантів та азобарвників на органи шлунково-кишкового тракту. *Вісник проблем біології і медицини.* 2022;1(163):75-80. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-1-163-75-80.

137. Бабенко ВІ, Старченко ІІ, Филенко БМ, Ройко НВ, Проскурня СА. Морфологічні зміни в деяких органах під впливом харчових добавок. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2022;223.4(79-80):201-205. DOI: 10.31718/2077-1096.22.3.4.201.

138. Григоренко АС, Єрошенко ГА, Шевченко КВ, Лисаченко ОД, Улановська-Циба НА, та ін. Вплив комплексу харчових добавок на судини слизової оболонки дванадцятипалої кишки щурів. 2022;2(164)(додаток):22. DOI: 10.29254/2077-4214-2022-2-164/addition-22.

139. Chazelas E, Pierre F, Druesne-Pecollo N, Esseddik Y, Szabo de Edelenyi F, Agaesse C, et al. Nitrites and nitrates from food additives and natural sources and cancer risk: results from the NutriNet-Santé cohort. *Int J Epidemiol.* 2022;51(4):1106-1119. DOI: 10.1093/ije/dyac046.

140. Said Abasse K, Essien EE, Abbas M, Yu X, Xie W, Sun J, et al. Association between Dietary Nitrate, Nitrite Intake, and Site-Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Feb 4;14(3):666. DOI: 10.3390/nu14030666.

141. Yao D, Li J, Yoshida M, Sessle BJ. NMDA and purinergic processes modulate neck muscle activity evoked by noxious stimulation of dura. *J Oral Pathol Med.* 2020;49:547-554. DOI: 10.1111/jop.13072.

142. Padovano M, Aromatario M, D'Errico S, Concato M, Manetti F, David MC, et al. Sodium nitrite intoxication and death: summarizing evidence to facilitate diagnosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(21):13996. DOI: 10.3390/ijerph192113996.

143. Barranco R, Frigiolini FME, Orcioni GF, Malandrino M, Salomone A, Ventura FA. Rare Case of Fatal Self-Poisoning with Sodium Nitrite: Autopsy and Toxicological Findings. *Am. J. Forensic Med. Pathol.* 2021;42:379-382. DOI: 10.1097/PAF.0000000000000697.

144. Kim M, Kim S, Yang W, Sim J. Determination of nitrite and nitrate in postmortem whole blood samples of 10 sodium nitrite poisoning cases: The importance of nitrate in determining nitrite poisoning. *Forensic Sci. Int.* 2022;335:111279. DOI: 10.1016/j.forsciint.2022.111279.

145. Leulescu M, Lacobescu G, Bojan M, Rotaru P. Ponceau 4R azoic red dye. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2019;138:2091-2101.

146. Білаш СМ, Проніна ОМ, Кононов БС. Сучасні погляди на процеси ремоделювання структурних компонентів мозочку за умови дії комплексу харчових добавок. *Вісник проблеми біології і медицини*. 2020;1(155):20-25.

147. Al-Dahhan MAH, AL-Samawy ERM, AL-Kaisei B, Jarad AS. Effect of synthetic colorants (Sunset yellow and Ponceau 4R) in some biochemical and histopathological parameters of albino rats. *AL-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Sciences*. 2014;13(1):80-4. DOI: 10.29079/vol13iss1art282.

148. Grigorenko A, Yeroshenko G, Shevchenko K, Lisachenko O, Perederii N. Remodeling of the rat duodenal wall under the effect of complex food additives of monosodium glutamate, sodium nitrite and ponceau 4r. *Georgian Med News*. 2021 May;5(314):145-50.

149. Sadighara P, Safta M, Limam I, Ghanati K, Nazari Z, Karami M, et al. Association between food additives and prevalence of allergic reactions in children: a systematic review. *Reviews on environmental health*. 2022;38(1):181-186. DOI: 10.1515/reveh-2021-0158.

150. Iammarino M, Mentana A, Centonze D, Palermo C, Mangiacotti M, Chiaravalle AE. Chromatographic determination of 12 dyes in meat products by HPLC-UV-DIODE array detection. *Methods*. 2019 Apr 22;6:856-61. DOI: 10.1016/j.mex.2019.04.018.

151. Савчук Т, Кормош З, Корольчук С. Визначення харчових барвників у газованих напоях. *Товарознавчий вісник*. 2021;1:78-87. DOI: 10.36910/6775-2310-5283-2021-14-8.

152. Sobańska AW, Pyzowski J, Brzezińska E. SPE/TLC/Densitometric Quantitation of Selected Synthetic Food Dyes in Liquid Foodstuffs and Pharmaceutical Preparations. *J Anal Methods Chem*. 2017;2017:9528472. DOI: 10.1155/2017/9528472.

153. Yeroshenko GA, Grygorenko AS, Shevchenko KV, Lysachenko OD, Sokolenko VN, Khilinska TV, et al. Reactive changes in the vessels of the rat's duodenal mucosa in response to the effect of complex food additives. *World of medicine and biology*. 2021;2(76):213-216. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-211-216.

154. Doguc DK, Ceyhan BM, Ozturk M, Gultekin F. Effects of maternally exposed colouring food additives on cognitive performance in rats. *Toxicol Ind Health*. 2013 Aug;29(7):616-23. DOI: 10.1177/0748233712436638.

155. Leo L, Loong C, Ho XL, Raman MFB, Suan MYT, Loke WM. Occurrence of azo food dyes and their effects on cellular inflammatory responses. *Nutrition*. 2018 Feb;46:36-40. DOI: 10.1016/j.nut.2017.08.010.

156. Amchova P, Kotolova H, Ruda-Kucerova J. Health safety issues of synthetic food colorants. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2015 Dec;73(3):914-22. DOI: 10.1016/j.yrtph.2015.09.026.

157. Nakama KA, Dos Santos RB, Serpa P, Maciel TR, Haas SE. Organoleptic excipients used in pediatric antibiotics. *Arch Pediatr*. 2019 Oct;26(7):431-6. DOI: 10.1016/j.arcped.2019.09.008.1.

158. Šuleková M, Hudák A, Smrčová M. The Determination of Food Dyes in Vitamins by RP-HPLC. *Molecules*. 2016 Oct 17;21(10):1368. DOI: 10.3390/molecules21101368.
159. Motta CM, Simoniello P, Arena C, Capriello T, Panzuto R, Vitale E, et al. Effects of four food dyes on development of three model species, *Cucumis sativus*, *Artemia salina* and *Danio rerio*: Assessment of potential risk for the environment. *Environ Pollut*. 2019 Oct;253:1126-1135. DOI: 10.1016/j.envpol.2019.06.018.
160. Koka VM, Starchenko II, Mustafina GM, Roiko NV, Filenko B.M. Proskurnia SA. Features of the structure of the epithelium of the mucous membrane of the tongue under the effect of complex of food additives in the experiment. *World of medicine and biology*. 2022;1(79):200-204. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-1-79-200-204.
161. Bilash SM, Kononov BS, Pronina OM, Kononova MM, Bilash VP, Shostya AM, et al. Particularities associated with the expression of glial acidic fibrillary protein on the structural components of cerebellum of the rats influenced by the food additives complex. *Wiadomosci Lekarskie*. 2021;74(6):1409-1413.
162. Yachmin AI, Kononov BS, Yeroshenko GA, Bilash SM, Bilash VP. A measure of the effect of complex food additives on rats' adaptive responses. *World of Medicine and Biology*. 2020;1(71):232-235.
163. Al-Salmi FA, Hamza RZ, El-Shenawy NS. The Interaction of Zinc Oxide/Green Tea Extract Complex Nanoparticles and its Effect on Monosodium Glutamate Toxicity in Liver of Rats. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(6):465-75. DOI: 10.2174/13892010206661904081205 32.
164. Harapko T, Mateshuk-Vatseba L, Goncharuk-Khomyn M, Bekesevych A, Lytvak Y. Changes in the Structural Organization of Lymph Nodes and Biochemical Indicators of Blood Due to the Action of Sodium Glutamate. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2020;13(4):1578-1584.
165. Morrison SF, Nakamura K. Central Mechanisms for Thermoregulation. *Annu Rev Physiol*. 2019;81:285-308. DOI: 10.1146/annurev-physiol-020518-114546.

166. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-zakaznikova AV, et al. The effect of a complex of food additives on cognitive functions and the speed of conditioned reflex formation. *Azerbaijan Medical Journal*. 2024;1:135-141. DOI: 10.34921/amj.2024.1.021.

167. Blais A, Rochefort GY, Moreau M, Calvez J, Wu X, Matsumoto H, et al. Monosodium glutamate supplementation improves bone status in mice under moderate protein restriction. *JBMR Plus*. 2019;3(10):e10224. DOI: 10.1002/jbm4.10224.

168. Bilash SM, Oliinichenko YaO, Pronina OM, Donchenko SV, Koptev MM, Pirog-Zakaznikova AV, et al. Formation of stress resistance and changes in cognitive functions under the influence of a complex of chemical food additives. *Azerbaijan Medical Journal*. 2024;3:24-30. DOI: 10.34921/amj.2024.3.004.

169. Shimada A, Baad-Hansen L, Castrillon E, Ghafouri B, Stensson N, Gerdle, B, et al. Differential effects of repetitive oral administration of monosodium glutamate on interstitial glutamate concentration and muscle pain sensitivity. *Nutrition*. 2015;31(2):315-323. DOI: 10.1016/j.nut.2014.07.011.

170. Ernstsens C, Christensen SL, Olesen J, Kristensen DM. No additive effect of combining sumatriptan and olcegepant in the GTN mouse model of migraine. *Cephalalgia*. 2021;41(3):329-339. DOI: 10.1177/0333102420963857.

171. Martami F, Holton KF. Targeting Glutamate Neurotoxicity through Dietary Manipulation: Potential Treatment for Migraine. *Nutrients*. 2023;15(18):3952. DOI: 10.3390/nu15183952.

172. Zanfirescu A, Ungurianu A, Tsatsakis AM, Nițulescu GM, Kouretas D, Veskoukis A, et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2020;18(4):1111-1134. DOI: 10.1111/1541-4337.12448.

173. Hajihasani MM, Soheili V, Zirak MR, Sahebkar A, Shakeri A. Natural products as safeguards against monosodium glutamate-induced toxicity. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(4):416-430. DOI: 10.22038/IJBMS.2020.43060.10123.

174. Steindler DA. Sugar substitutes and taste enhancers need more science, sensitivity- and allergy-guided labeling. *NPJ science of food*. 2023;7(1):64. DOI: 10.1038/s41538-023-00240-z.

175. Andres-Hernando A, Cicerchi C, Kuwabara M, Orlicky DJ, Sanchez-Lozada LG, Nakagawa T, et al. Umami-induced obesity and metabolic syndrome is mediated by nucleotide degradation and uric acid generation. *Nat Metab*. 2021;3(9):1189-1201. DOI: 10.1038/s42255-021-00454-z.

176. Kayode OT, Bello JA, Oguntola JA, Abolanle AA, Kayode AA, Olukoya DK. The interplay between monosodium glutamate (MSG) consumption and metabolic disorders. *Heliyon*. 2023;9(9):e19675. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e19675.

177. Airaodion AI, Ogbuagu EO, Osemwowa EU, Ogbuagu U, Esonu CE, Agunbiade AP, et al. Toxicological Effect of Monosodium Glutamate in Seasonings on Human Health. *Glob J Nutri Food Sci*. 2019;1(5):1-9. DOI: 10.33552/GJNFS.2019.01.000522.

178. Beyreuther K, Biesalski HK, Fernstrom JD, Grimm P, Hammes WP, Heinemann U, et al. Consensus meeting: monosodium glutamate - an update. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2017;61(3):304-313.

179. Banerjee A, Mukherjee S, Maji BK. Worldwide flavor enhancer monosodium glutamate combined with high lipid diet provokes metabolic alterations and systemic anomalies: an overview. *Toxicology Reports*. 2021;8:938-961. DOI: 10.1016/j.toxrep.2021.04.009.

180. Bachmanov AA, Inoue M, Ji H, Murata Y, Tordoff MG, Beauchamp GK. Glutamate taste and appetite in laboratory mice: physiologic and genetic analyses. *Am J Clin Nutr*. 2009;90:756-63. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27462L.

181. Trimarchi M, Lauritano D, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Frydas I, et al. Mast Cell Cytokines in Acute and Chronic Gingival Tissue Inflammation: Role of IL-33 and IL-37. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13242. doi:10.3390/ijms232113242.

182. Mallik M, Banerjee A, Samaddar D, Biswas N, Toshi T, Raj N, et al. Association of Mast Cell Activity With Chronic Gingivitis, Chronic Periodontitis, and

Aggressive Periodontitis in Adults: A Histochemical Observational Study. *Cureus*. 2025 Jun 25;17(6):e86762. doi:10.7759/cureus.86762.

183. Huang B, Dai Q, Huang SG. Expression of Toll-like receptor 4 on mast cells in gingival tissues of human chronic periodontitis. *Mol Med Rep*. 2018 May;17(5):6731-6735. doi:10.3892/mmr.2018.8648.

184. Preethi PL, Rango Rao SR, Madapusi BT, Narasimhan M. Immunolocalization of Ki-67 in different periodontal conditions. *J Indian Soc Periodontol*. 2014 Mar;18(2):161-165. doi:10.4103/0972-124X.131315.

185. Ali Ahmed MA, Shetty S, Rahman B, Gopalakrishnan ARK, Ismail AA, Acharya AB. Evaluation of salivary Ki-67 in health and periodontitis. *BMC Oral Health*. 2025 Mar 10;25(1):366. doi:10.1186/s12903-025-05719-7.

186. Rosier BT, Johnston W, Carda-Diéguez M, Simpson A, Cabello-Yeves E, Piela K, et al. Nitrate reduction capacity of the oral microbiota is impaired in periodontitis: potential implications for systemic nitric oxide availability. *Int J Oral Sci*. 2024 Jan 5;16(1):1. doi:10.1038/s41368-023-00266-9.

187. Kuka GI, Gursoy H, Emekli-Alturfan E, Ustundag UV, Kuru B. Evaluation of nitric oxide levels in chronic periodontitis patients treated with initial periodontal therapy and probiotic food supplements: a double blind, randomized controlled clinical trial. *Biotechnol Biotechnol Equip*. 2019;33(1):974-979. doi:10.1080/13102818.2019.1632740.

188. Mohideen K, Chandrasekar K, Ramsridhar S, Rajkumar C, Ghosh S, Dhungel S. Assessment of Oxidative Stress by the Estimation of Lipid Peroxidation Marker Malondialdehyde (MDA) in Patients with Chronic Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Dent*. 2023 May 30;2023:6014706. doi:10.1155/2023/6014706.

189. Cherian DA, Peter T, Narayanan A, Madhavan SS, Achammada S, Vynat GP. Malondialdehyde as a Marker of Oxidative Stress in Periodontitis Patients. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019 May;11(Suppl 2):S297-S300. doi:10.4103/JPBS.JPBS_17_19.

190. Lorente L, Hernández Marrero E, Abreu González P, Lorente Martín AD, González-Rivero AF, Marrero González MJ, et al. High Salivary Malondialdehyde Levels Are Associated with Periodontitis Independently of Other Risk Factors. *J Clin Med*. 2025 Apr 26;14(9):2993. doi:10.3390/jcm14092993.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Коваль ЯВ, Білаш СМ, Коваль ЮП, Петренко РВ, Олійніченко ЯО, ... Олексієнко ВВ. Сучасні погляди на процеси ремоделювання структурних компонентів органів порожнини рота при дії комплексу харчових добавок. Вісник проблем біології і медицини. 2021;3(161):53-56. DOI: [10.29254/2077-4214-2021-3-161-53-56](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-3-161-53-56) . **Фахове видання категорії Б;**
2. Oleksiienko VV, Bilash SM. Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2022;4(167):302-306. DOI: <http://dx.doi.org/10.29254/2077-4214-2022-4-167-302-306> . **Фахове видання категорії Б;**
3. Oleksiienko VV, Bilash SM. Morphological changes in the arterioles of the haemomicrocirculatory bed of the gingival mucosa under prolonged exposure to food additives. Bulletin of Problems in Biology and Medicine. 2023;3(170):412-416. DOI: [10.29254/2077-4214-2023-3-170-412-416](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-412-416) . **Фахове видання категорії Б;**
4. Oleksiienko VV, Bilash SM. Remodeling of morphological and functional parameters of the gums and elements of the haemomicrocirculatory bed under the influence of food additives complex. World of Medicine and Biology. 2024;3(89):199-203. DOI: [10.26724/2079-8334-2024-3-89-199-203](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2024-3-89-199-203) . **WoS**
5. Oleksiienko VV, Bilash SM. Remodelling of morphological and functional parameters of the gums under the influence of food additives complex.

World of Medicine and Biology. 2025;4(94):203-216. DOI:[10.26724/2079-8334-2025-4-94-156-160](https://doi.org/10.26724/2079-8334-2025-4-94-156-160). WoS

6. Олексієнко ВВ, Білаш СМ. Оцінка розвитку оксидативного стресу в тканинах ясен на тлі нітритної інтоксикації при дії комплексу хімічних харчових добавок. Вісник проблем біології і медицини. 2025;4(179):334-342. DOI:[10.29254/2077-4214-2025-4-179-334-342](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2025-4-179-334-342). **Фахове видання категорії Б;**

7. Олексієнко ВВ. Морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження). Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С. Ю. Масловського; 2020 Вер 23-25; Харків. Харків: ХНМУ; 2020. с. 113-115.

8. Oleksienko VV, Bilash SM, Pronina OM, Oliinichenko YO, Donchenko SV. Morphological and morphometric changes of the gingival epithelium during long-term exposure to a complex of food additives. Materials of the specialized scientific and practical conference for the 100th anniversary of Academician Zarifa Aliyeva; 2023 Mar 18; Azerbaijan: Baku; 2023. p. 88-89.

9. Олексієнко ВВ, Білаш СМ. Морфологічні зміни судин епітелію ясен при тривалій дії на них комплексу харчових добавок. Матеріали науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини»; 2023 Жовт 19-20; Полтава. Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс»; 2023. с. 122-123.

10. Олексієнко ВВ, Білаш СМ. Морфологічні зміни епітелію ясен при тривалій дії комплексу харчових добавок. Матеріали Восьмої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології»; 2024 Лист 6-8; Дніпро. Дніпро: ДДМУ; 2024. с. 106-107.

11. Олексієнко ВВ, Білаш СМ, Проніна ОМ, Коптев ММ, Пирог-Заказникова АВ, Донченко СВ, та ін. Морфологічні зміни в стінках капілярів ясен щурів при дії комплексу харчових добавок. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених Медична Наука – 2024; 2024 Груд 5; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2024. с. 65-66.

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові положення та матеріали дисертаційної роботи презентувались і обговорювались на:

- Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми морфології людини», присвяченої 80-річчю професора С.Ю. Масловського (23-25 вересня 2020 року, Харків), *онлайн участь з доповіддю*;
- Науково-практичній конференції до 100-річчя від дня народження академіка Заріфи Алієвої (18 березня 2023 року, Азербайджан, Баку), *онлайн участь з доповіддю*;
- Науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми вивчення медико-екологічних аспектів здоров'я людини» (19-20 жовтня 2023, Полтава), *офлайн участь з доповіддю*;
- Восьмій Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Теорія та практика сучасної морфології» (6-8 листопада 2024 року, Дніпро), *онлайн участь із стендовою доповіддю*.
- Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична Наука» (5 грудня 2024 року, Полтава).

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор

Сумського державного університету

(посада)

Сергій ЛЕОНОВ

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

20 листопада 2023 р.

АКТ

**впровадження (використання) результатів
науково-дослідної роботи (етапу НДР) / дисертаційної роботи у навчальний процес**

Морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок

(номер держреєстрації НДР, назва теми, етапу; назва теми дисертації)

яка виконана в період з листопада 2021 р. по листопад 2023 р.

розроблено Морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатоμο-експериментальне дослідження).

(назва результату НДР/дисертаційної роботи)

Здобувач – аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією

Полтавського державного медичного університету Олексієнко Владислав Віталійович

Керівник теми/Здобувач наукового ступеня (доктора філософії/доктора наук) (прізвище, ім'я та по батькові)

Комісія в складі:

Голова комісії: голова ради з якості ННМІ

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Члени комісії: гарант освітньої програми

222 «Медицина» (магістр)

(посада)

Людмила ПРИСТУПА

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

222 «Медицина» (доктор філософії)

(посада)

Юрій АТАМАН

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

завідувачка кафедри морфології

(посада)

Валентина БУМЕЙСТЕР

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Встановила, що результати науково-дослідної роботи використовуються в навчальному процесі за освітньою програмою Медицина

(назва програми)

освітнього ступеня: магістр, доктор філософії спеціальності 222 «Медицина»

(бакалавр, магістр, доктор філософії)

(назва спеціальності)

шляхом реалізації наступного: При викладанні дисципліни «Анатомія людини», модуль «Спланхнологія» для розширення знань студентів щодо морфологічних особливостей ясен та у науковій роботі кафедри

«10» листопад 2023 р.

Голова комісії:

(підпис)

Вікторія ПЕТРАШЕНКО

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Члени комісії:

(підпис)

Людмила ПРИСТУПА

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

(підпис)

Юрій АТАМАН

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

(підпис)

Валентина БУМЕЙСТЕР

(ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор
з науково-педагогічної роботи
Львівського національного
медичного університету
ім. Данила Галицького

[Підпис]
доц. І.І.Солонинко
11 2023 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу
та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатома-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна) аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.
3. **Джерела інформації:**
 - Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216.
 - Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory chanel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. – Вип.2, т.169
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.
5. **Термін впровадження:** вересень– жовтень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії з топографічною анатомією, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей ясен.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 3 від 19 листопада 2023 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри оперативної хірургії
з топографічною анатомією
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
д.мед.н., професор

3.3. Масна

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з наукової роботи

Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова
д. мед. н., професор



Олег ВЛАСЕНКО

2023 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.

3. **Джерела інформації:**

- Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216.
- Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. - Вип.2, т.169

4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

5. **Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 року

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури ясен.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 10** від «21» листопада 2023 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
д. мед. н., професор

Володимир. ПИВТОРАК



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок».
 2. Ким і коли запропонований: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович, 2023 р.
 3. Джерела інформації: наукові роботи у вітчизняних та закордонних фахових виданнях:
 - 3.1 Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 302-306.
 - 3.2 Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. - Вип.2, т.169. – С. 154-158.
 4. Де і коли впроваджено: кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Харківського національного медичного університету, завідувач кафедри д. мед. наук, проф. Вовк О.Ю., вересень-жовтень 2023 року.
 5. Результати застосування методу за період вересень-жовтень 2023 року. Впровадження у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.
 6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен під впливом хімічних речовин.
 7. Зауваження, пропозиції – немає.
- Обговорено та затверджено на засіданні кафедри (протокол 6 від «24» жовтня 2023 р.)

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри анатомії людини,
клінічної анатомії та оперативної хірургії
Харківського національного
медичного університету,
д. мед. н., проф. Вовк О.Ю.

24.10.2023

(дата)

(підпис)



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор
з наукової роботи
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
Вікторія СЕРГІЄНКО
«13» 11 2023 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1.Пропозиція для впровадження: морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).

2.Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічної анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.

3.Джерела інформації:

- Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216.
- Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. - Вип.2, т.169

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

5. Термін впровадження: вересень 2023 року – жовтень 2023 року.

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри нормальної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей ясен.

8.Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 11 від «10» жовтня 2023 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри нормальної анатомії
Львівського національного медичного
університету імені Данила Галицького
д.мед.н., професор

Леся МАТЕШУК-ВАЦЕБА

«Затверджую»
 Професор з наукової роботи
 Дніпровського державного
 медичного університету
 Олександр ГУДАР'ЯН

професор



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження** морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.
3. **Джерела інформації:**
 - Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216.
 - Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. - Вип.2, т.169
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії Дніпровського державного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, клінічної анатомії та оперативної хірургії, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей ясен.
8. **Зауваження, пропозиції: не вносилися.**
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол №1 від «16» лютого 2023 року.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри анатомії людини,
 клінічної анатомії та оперативної хірургії
 Дніпровського державного
 медичного університету
 д. мед. н., професор



Олена НЕФЬОДОВА

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету,
Володимир ХОДОРОВСЬКИЙ

доцент  « 11 » 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна).

Розроблювач: аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.

3. Джерела інформації:

Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216..

Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. – Вип.2, т.169.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: Буковинський державний медичний університет, кафедра анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії.

5. Термін впровадження: вересень – жовтень 2023 року та продовжує впроваджуватися.

6. Форми впровадження: у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, клінічної анатомії та оперативної хірургії, а також у наукову роботу кафедри.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 6 від «31» жовтня 2023 р.).

**Завідувач кафедри
анатомії, клінічної анатомії
та оперативної хірургії
Буковинського державного медичного університету,
доктор медичних наук,
професор**



Олександр СЛОБОДЯН

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

проректор

з навчально-педагогічної роботи

Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я. Горбачевського

професор Аркадій Шульгай

11 2023 року

**АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ**

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатома-експериментальне дослідження).

2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.

3. **Джерела інформації:**

- Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216.
- Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. - Вип.2. т.169

4. **База установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та клінічної анатомії Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

5. **Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри оперативної хірургії та клінічної анатомії, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей ясен.

8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 15 від « 3 » Хт 2023 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри оперативної хірургії

та клінічної анатомії

Тернопільського національного

медичного університету

ім. І.Я. Горбачевського

д.мед.н., професор

Михайло Гнатюк

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
д. м. н., проф. Аркадій Шутьгай

« 9 » _____ 2023 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатоомо–експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.

3. Джерела інформації:

- Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216.

- Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. - Вип.2, т.169

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського.

5. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри гістології та ембріології, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.

6. Термін впровадження: вересень 2023 року – жовтень 2023 року.

7. Зауваження, пропозиції: немає.

8. Протокол засідання кафедри № 7 від 29 серпня 2023 р.

Відповідальний за впровадження
завідувач кафедри гістології та ембріології
Тернопільського національного
медичного університету
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
доктор біологічних наук, професор



Зоя Небесна


 «Затверджую»
 В.о. першого проректора
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 професор **Вішник А.Р.**
 « » / 2023 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. Пропозиція для впровадження: морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).

2. Установа-розробник: Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.

3. Джерела інформації:

- Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216.

- Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. – Вип.2, т.169

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини Івано-Франківського національного медичного університету

5. Термін впровадження: вересень 2023 року – жовтень 2023 року

6. Форма впровадження: у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять.

7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3): використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання здобувачів щодо детального вивчення морфологічних особливостей ясен.

8. Зауваження, пропозиції: не вносилися.

9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № від « » / 2023 року.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри анатомії людини
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 д.мед.н., професор



О. Г. Попадинець

«Затверджено»



Проректор з науково – педагогічної роботи

Одеського національного

медичного університету,

к.мед.н., доцент

Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

« 31 » січня 2024 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та
навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатомо–експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.
3. **Джерела інформації:**
 - Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216.
 - Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. - Вип.2, т.169
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету.
5. **Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 року
6. **Форма впровадження:** у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини, а також у наукову роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей структури ясен.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. **Обговорено та затверджено на засіданні кафедри,** протокол № 5 від «31» січня 2024 року.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри анатомії людини

Одеського національного

медичного університету,

д. мед. н., професор

Олена АППЕЛЬХАНС

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної та інноваційної роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова

 професор Василь ПОГОРЛИЙ

« 27 » 2024 року

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

результатів, отриманих у дисертаційній роботі, у наукову роботу та навчальний процес

1. **Пропозиція для впровадження:** морфологічні аспекти перебудови структурних компонентів ясен при дії на них комплексу харчових добавок (анатомо-експериментальне дослідження).
2. **Установа-розробник:** Полтавський державний медичний університет (вул. Шевченка, 23, 36011, м. Полтава, Україна); аспірант кафедри анатомії з клінічною анатомією та оперативною хірургією Олексієнко Владислав Віталійович.
3. **Джерела інформації:**
 - Morphological and morphometric changes in capillaries of the hemomicrocirculatory channel of the gingival mucosa during long-term exposure to a complex of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – Вип.4, т.167. – С. 210-216.
 - Morphological changes in arterioles of hemomicrocirculatory channel of the gum during exposure of food additives / S.M. Bilash, V.V. Oleksienko // Вісник проблем біології і медицини. – 2023. - Вип.2, т.169
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
5. **Термін впровадження:** вересень 2023 року – жовтень 2023 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальну роботу кафедри анатомії людини, в матеріали лекцій та практичних занять, у науково-дослідну роботу кафедри.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелах інформації (п. 3):** використання результатів наукових досліджень у навчальному процесі дозволяє розширити знання студентів щодо детального вивчення морфологічних особливостей ясен.
8. **Зауваження, пропозиції:** не вносилися.
9. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 7 від «27» 12 2023 року.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри анатомії людини
Вінницького національного
медичного університету ім. М.І. Пирогова
д. мед. н., професор



Віталій ТИХОЛАЗ